Aus der Kinderklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. J. Ströder

Mikropunktionsuntersuchungen über den Einfluß von Angiotensin auf die proximal-tubuläre Phosphatresorption der Rattenniere.

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Brigitte von Carlowitz

aus Konstanz

Würzburg, den 20. März 1972

Aus der Kinderklinik der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. J. Ströder

Mikropunktionsuntersuchungen über den Einfluß von Angiotensin auf die proximal-tubuläre Phosphatresorption der Rattenniere.

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt und der Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Brigitte von Carlowitz

aus Konstanz

Würzburg, den 20. März 1972

Referent: Privatdozent Dr. med. D. Gekle

Korreferent: Professor Dr. med. J. Ströder

Dekan: Professor Dr. med. K.-H. Weis

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 5. 72

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Problemstellung	4
III.	Methodik	8
	1. Versuchstiere	8
	2. Präparation der Versuchstiere	8
	3. Mikropunktionstechnik	9
	4. Angiotensin-Infusion	12
	5. Phosphatbestimmung in Tubulusflüssigkeit, Plasma und Urin	13
	6. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate und des TF/P-Inulin	14
	7. Mathematischer Anhang	15
IV.	Ergebnisse	16
	1. Normale Tiere ohne Angiotensin-Infusion, Plasma-Phosphatkonzentration, TF/P-Phosphat, TF/P-Inulin, glomeruläre Filtrationsrate, Diurese und Phosphatausscheidung	16
	2. Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 0,06 µg/h · 100 g auf Plasma-Phosphatkonzentration, TF/P-Phosphat, TF/P-Inulin, glomeruläre Filtrationsrate, Diurese, Phosphatausscheidung, pH-Wert, P_{CO2}, Standardbicarbonat und Basenüberschuß bei normalen Ratten	18

Seite

Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 6,0 µg/h • 100 g auf Plasma-Phosphatkonzentration, TF/P-Phosphat, Diurese und Phosphatausscheidung bei normalen Ratten 28

Diskussion 33

Tabellen 39

Zusammenfassung 52

Literaturverzeichnis I-VIII

ZUM ANDENKEN AN MEINEN VATER

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543512_0042

I. EINLEITUNG

1937 führten WALKER und HUDSON die ersten Mikropunktionsuntersuchungen über die renale Phosphatausscheidung an Amphibiennieren durch. Dabei fanden sie eine glomeruläre Filtration des anorganischen Phosphates, sowie eine Reabsorption entlang dem proximalen Nephronabschnitt. 1944 beobachteten PITTS und ALEXANDER bei Clearanceuntersuchungen an Menschen und Hunden, daß auch in der Säugerniere das Phosphat glomerulär filtriert und tubular reabsorbiert wird. Außerdem stellten sie fest, daß die tubuläre Phosphatresorption bei konstantem Glomerulumfiltrat - ähnlich wie die Glucoseresorption - durch eine maximale Transportkapazität begrenzt und durch Glucose kompetitiv hemmbar ist. Die Autoren schlossen aus diesen Ergebnissen, daß das anorganische Phosphat im proximalen Tubulus aktiv reabsorbiert wird. 1958 unterstützten Stop-Flow-Untersuchungen von PITTS et al. und MALVIN et al. diese Annahme. Doch erst Mikropunktionsuntersuchungen an Rattennieren von STRICKLER et al. (1964) und GEKLE et al. (1969) und GEKLE (1971) brachten den Beweis, daß die renale Phosphatausscheidung ausschließlich durch glomeruläre Filtration und Reabsorption im proximalen Tubulus bestimmt wird.
Eine Phosphatsekretion im distalen Tubulus konnte bislang nur bei einigen niederen Tierspezies, z.B. bei Fischen (GRAFFLIN 1936, SMITH 1939), Reptilien (HERNANDEZ u. COULSON 1956) und Hühnern (LEVINSKY u. DAVIDSON 1957) sicher nachgewiesen werden. Sie wurde für die Säugetiere von PITTS u. ALEXANDER (1944), THOMPSEN u. HIATT (1957), HANDLER (1962) sowie STRICKLER et al. (1964) und GEKLE (1971) jedoch abgelehnt, da ein gesicherter Nachweis mit den herkömmlichen Methoden bis jetzt unter physiologischen Bedingungen nicht gelang. Obgleich auch bei Menschen eine Phosphatsekretion bisher nicht nachgewiesen werden konnte, be-

obachteten FISCHER et al. (1968), allerdings bei terminaler Niereninsuffizienz, eine fakultative Phosphatsekretion. Es handelte sich hierbei jedoch ausschließlich um Patienten mit Filtratwerten unter 4 ml/min.
Bis vor einigen Jahren bestanden große Unklarheiten, welche körpereigenen oder von außen zugeführten Substanzen die renale Phosphatausscheidung regulieren.
Inzwischen konnte vor allem die Arbeitsgruppe um GEKLE durch Mikropunktion und Perfusion von Tubuli der Rattenniere den Einfluß von Parathormon (GEKLE 1971), Calcitonin (GEKLE u. KOSSMANN 1968, GEKLE u. KURTH 1969) und Vitamin D (GEKLE et al. 1969, 1971) auf den tubulären Phosphattransport darlegen.
Untersuchungen an normalen und parathyreoidektomierten Ratten ergaben, daß Parathormon eine hemmende Wirkung auf die proximal-tubuläre Resorption von Phosphat, Natrium, Kalium, Aminosäuren und Flüssigkeit besitzt. Auf die glomeruläre Filtrationsrate hat das Hormon keinen Einfluß. (GEKLE 1971)
Untersuchungen zur Wirkung des Calcitonins ergaben, daß dieses, erst 1962 von COPP et al. entdeckte Hormon eine verstärkte Phosphatausscheidung bewirkt. Durch Mikropunktion konnte festgestellt werden, daß diese Phosphaturie eine Folge der Calcitonin bedingten Hemmung der proximaltubulären Phosphat-Resorption ist.
Trotz zahlreicher Experimente verschiedenster Forschungsgruppen über die Wirkungsweise von Vitamin D, blieb sein Einfluß auf den Phosphattransport in der Niere lange ungeklärt. Die bestehenden gegensätzlichen, einander oft ausschließenden Ergebnisse beruhten teilweise auf einer Verallgemeinerung sehr spezieller Versuchsbedingungen, teilweise in der Methodik oder dem verschiedenen Untersuchungsgut.

Mikropunktionsversuche zu diesem Problem ergaben, daß die Resorption von anorganischem Phosphat im proximalen Tubulus durch Vitamin D sowohl beim normalen, beim parathyreoidektomierten, wie auch ganz besonders beim rachitischen Tier gesteigert wird. (GEKLE et al. 1969, 1971)

II. PROBLEMSTELLUNG

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, mit Hilfe von Mikropunktionsuntersuchungen an Rattennieren den Einfluß von Angiotensin auf die tubuläre Phosphatresorption darzustellen.

In der Literatur sind die unterschiedlichsten, einander oft widersprechenden Ergebnisse bei den Untersuchungen der Angiotensin-Wirkung auf Nierendurchblutung, Glomerulumfiltrat, Diurese und Elektrolytausscheidung zu finden. Größtenteils liegt die Ursache der Diskrepanzen in der Methodik und in dem verschiedenen Untersuchungsgut der einzelnen Autoren.

Übereinstimmend berichten PETERS (1963), LEYSSAC (1964), BORKOWSKI et al. (1965), HORSTER et al. (1966), MALVIN u. VANDER (1967), HORSTER u. THURAU (1968) und BONJOUR u. MALVIN (1969) über eine dosisabhängige Reaktion auf Angiotensin, sowohl bei Ratten, als auch bei Hunden und Kaninchen.

Während am nichtnarkotisierten Kaninchen unter Angiotensin das Harnvolumen und die Natrium-Ausscheidung zunehmen (PICKERING u. PRINZMETAL 1940, GROSS 1958) und bei der Ratte ebenfalls ein signifikanter diuretischer und natriuretischer Effekt nachweisbar ist (MASSON et al. 1950, SELLERS et al. 1951, CROXATTO et al. 1954, BORKOWSKI et al. 1965, BONJOUR et al. 1968), wird beim Hund neben Zunahme (CORCORAN 1940, DEL GRECO 1961, VANDER 1963, PORUSH et al. 1967) auch eine Retention der Diurese und Natrium-Exkretion beschrieben (SCHMID 1964, AUKLAND 1968, CARRIERE u. FRIBORG 1969). Auch biphasische Reaktionen, primäre Hemmung der Diurese und Natriurese, die gleichzeitig mit maximaler Blutdrucksteigerung auftritt, und sekundäre Förderung, die mit erhöhtem Blutdruck, normalem Glomerulumfiltrat und verminderter Durchblutung einhergeht, können beim Kaninchen (LANGFORD u. PICKERING 1963), vereinzelt

bei der Ratte (BARRACLOUGH et al. 1967, MALVIN u. VANDER 1967) und beim Hund (VILLARREAL et al. 1964, LOUIS u. DOYLE 1965, CANNON et al. 1966) beobachtet werden. Ein Experiment von AKINKUGBE (1966), bei dem Angiotensin direkt in eine Nierenarterie von Kaninchen infundiert wurde, ergibt einen 5-fachen Anstieg der Diurese und Elektrolytausscheidung auf der Infusionsseite. In diesem Ergebnis sieht er einen klaren Beweis einer direkten Angiotensinwirkung auf die Niere.
Die Chloridausscheidung verhält sich, soweit bei den einzelnen Tieren untersucht, genau wie die Natriumsekretion.

Die Kaliumausscheidung variiert sehr unter dem Einfluß von Angiotensin: keine Änderung (PETERS 1963, HEALEY 1965), starke Reduktion (MALVIN u. VANDER 1967), geringe Reduktion (BARRACLOUGH 1965) oder Anstieg (BORKOWSKI et al. 1965).

MASSON et al. (1950), GROSS (1958) und BARRACLOUGH (1965) stellten eine Proteinurie bei Ratten, HUGHES-JONES et al. (1949) und LANGFORD u. PICKERING (1965) eine solche bei Kaninchen fest. Sie führen diese auf eine gesteigerte Durchlässigkeit der Glomerulumkapillaren zurück.
Der Blutdruck ändert sich bei allen untersuchten Tierarten nicht oder nur gering, je nach der angewandten Angiotensindosis. In keiner Weise geschieht dies aber parallel zu Diurese- oder Natriurese-Veränderungen. (EARLEY u. FRIEDLER 1966)
HUGHES-JONES stellt bei allen seinen Versuchen einen konstanten pH-Wert fest, gleichgültig wie lange die Angiotensin-Infusion dauert.
Die bisherigen Angiotensin-Untersuchungen liefern ganz unterschiedliche Resultate über das Verhalten der glomerulären Filtrationsrate: teils Konstantbleiben (PETERS 1963, BARRACLOUGH 1965), teils geringe bis starke Verminderung (MALVIN u. VANDER 1967, BONJOUR u. MALVIN 1969), aber auch initialen Abfall mit nachfolgendem Anstieg auf den Kontrollwert oder sogar darüber hinaus (HEALEY et al. 1965,

LOUIS u. DOYLE 1965, CANNON et al. 1966, LAMEIJER et al. 1966).
Wesentlich für die Wirkungsweise des Angiotensins bei den einzelnen Tierarten scheint die Applikationsweise, die Dosis und die Ausgangslage zu sein. So wird bei Ratten ein größerer diuretischer Effekt erzielt, wenn die Tiere 1 %ige Kochsalzlösung anstelle von Wasser zum Trinken erhalten, wie Versuche von CROXATTO et al. (1954) ergaben.

Beim Menschen bewirkt natürliches (CORCORAN et al. 1941) wie auch synthetisches Angiotensin eine dosisabhängige Erhöhung der Natrium- und Wasserresorption (BOCK et al. 1958, GROSS 1958, BARBOUR et al. 1962, SCHRÖDER 1962, DE BONO et al. 1963, GANTT u. CARTER 1964), der Calzium-, Magnesium-, Chlorid- und Aminosäurenresorption (GANTT u. CARTER 1964) und der Phosphatresorption (GANTT u. CARTER 1964, BRODEHL u. GELLISSEN 1966).
Die Ergebnisse über die Angiotensin-Wirkung auf die Nierenfunktion bei den verschiedenen Tieren und beim Menschen beruhen hauptsächlich auf Clearance- und vereinzelten Stop-Flow-Untersuchungen. Veröffentlichungen über Mikropunktionsversuche liegen in diesem Zusammenhang noch keine vor.
Auch über das Verhalten des Phosphattransportes unter Angiotensineinwirkung existieren bis heute in der Literatur nur zwei Berichte. GANTT u. CARTER erwähnen 1964 in einer kurzen Studie über den Angiotensineinfluß auf verschiedene Elektrolyte beim Menschen, daß sich die Phosphatausscheidung unter Angiotensin vermindert hätte. Eine Erklärung wird nicht gegeben. BRODEHL u. GELLISSEN berichten 1966 über eine Reduktion der Phosphat-Clearance unter Angiotensin bei Kindern. Sie führen diese Reduktion auf eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate und Erhöhung der tubulären Phosphatresorption zurück.
Da eine exakte Beurteilung einzelner Transportprozesse im Nephron nur durch Analyse der direkt aus dem Tubulus ge-

wonnenen Flüssigkeit möglich ist, wurden daher Mikropunktionsuntersuchungen durchgeführt.
Die Punktionen erfolgten am proximalen Konvolut der Nieren normaler Ratten, Angiotensin wurde den Tieren in zwei verschiedenen subpressorischen Dosen in Form einer Infusion zugeführt, da sich diese Applikationsweise als die beste erwiesen hatte (HEALEY et al. 1965). In bestimmten Zeitabständen nach Infusionsbeginn wurde Tubulusflüssigkeit, Venenblut und Urin entnommen und der Phosphatgehalt dieser Proben bestimmt, um dadurch die Wirkung der infundierten Angiotensinlösung auf die transtubuläre Phosphatresorption feststellen zu können. Außerdem wurde die Glomerulumfiltratrate und das TF/P-Inulin bestimmt. Mit Hilfe der gemessenen Werte von GFR, TF/P-Inulin, TF/P-Phosphat, Plasma- und Urin-Phosphat konnte die jeweilige Resorptionsrate berechnet werden.
Ziel der Untersuchung war, zu klären:

a) ob Angiotensin die tubuläre Phosphat-Resorption beeinflußt

b) wenn ein Einfluß besteht, wo Angiotensin am Nephron einwirkt

c) ob der beobachtete Effekt durch eine direkte Wirkung auf die Tubuluszelle zustande kommt oder ob dieser indirekter Natur ist.

III. METHODIK

1. Versuchstiere

Die Experimente wurden an 180 - 220 g schweren, männlichen Albinoratten (Wistar; Stamm HF/Han) vom Zentralinstitut für Versuchstierzucht in Hannover durchgeführt. Etwa 15 Stunden vor dem Versuch entzog man den Tieren das Futter (Altromin-Standarddiät). Sie hatten jedoch bis zum Beginn des Experimentes freien Zugang zum Wasser.

2. Präparation der Versuchstiere

Nach Narkotisierung durch intraperitoneale Injektion von 70 - 90 mg/kg Inaktin wurden die Ratten auf ein regelbar beheiztes Operationstischchen gelegt. Ihre Körpertemperatur wurde ständig durch ein rektal eingelegtes Sekundenthermometer kontrolliert und konstant bei 37,5° C gehalten. Zur Beleuchtung des jeweiligen Operationsfeldes und der nach der Präparation freiliegenden Nierenoberfläche diente eine Leitz-Monla-Lampe.
Eine Trachealkanüle gewährleistete der Ratte eine gleichmäßige freie Atmung während des ganzen Versuches. In die rechte und linke Vena jugularis externa wurde ein Polyäthylen-Katheter eingebunden, der zur Infusion verschiedener Substanzen diente. Zuerst erhielten alle Versuchstiere über einen dieser Katheter mit Hilfe einer Perfusionspumpe (Braun-Melsungen) eine physiologische NaCl-Lösung infundiert (1 ml/Std).
Durch einen Flankenschnitt unterhalb des linken Rippenbogens wurde die Bauchhöhle eröffnet und die linke Niere freigelegt (nach WIRZ 1956). Die vorsichtig von Nebenniere, Fett und Bindegewebe freipräparierte Niere wurde dann

in einem mit Watte ausgelegten gestielten Plexiglasschälchen in situ fixiert. Da dieses Nierenschälchen mit dem Operationstisch fest verbunden war, konnten die Atembewegungen der Ratte nicht auf die Niere übertragen werden. Paraffinöl von 37° C bedeckte während des Versuches die Niere und verhinderte Austrocknen und Abkühlung derselben. Dann wurde die Nierenoberfläche sorgfältig, ohne Kapselverletzung von Bindegewebsresten gesäubert.
Den Abschluß der Präparation bildete das Einbinden eines Polyäthylen-Katheters in den Ureter, kurz unterhalb des Nierenbeckens, um kontinuierlich den abtropfenden Urin zu sammeln.

3. Mikropunktionstechnik

Nach vorsichtiger Säuberung der Niere wurde nun die Nierenoberfläche mit einem Leitz-Stereo-Auflichtmikroskop (100-fache Vergrößerung) betrachtet, um den Funktionszustand zu untersuchen. Dieser konnte anhand der intratubulären Strömungsgeschwindigkeit und der Strömung in den oberflächlichen Blutkapillaren beurteilt werden. Dazu injizierte man der Ratte 0,1 ml 10 %ige Lissamingrünlösung über einen der Jugulariskatheter und maß nach der Methode von STEINHAUSEN die Passagezeit des Farbstoffes durch die proximalen und distalen Tubuli.

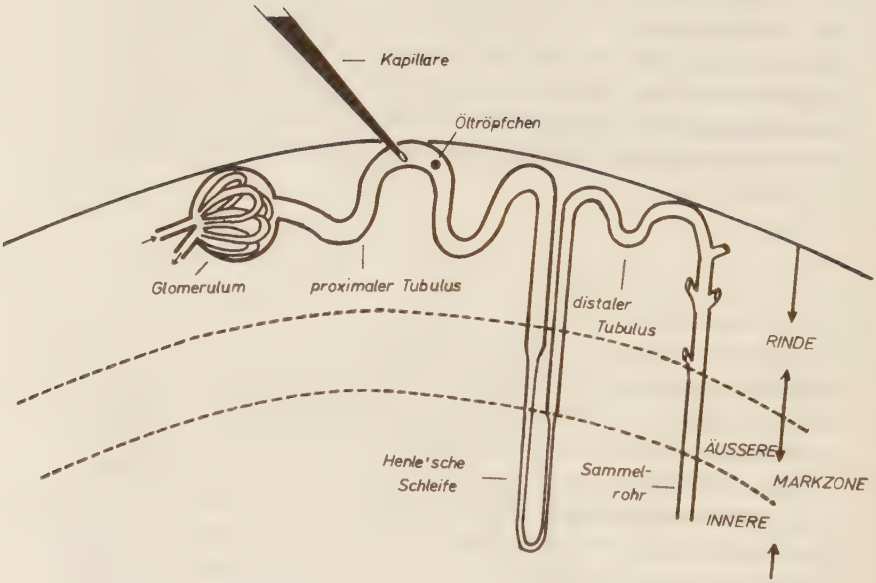

Abb. 1 Mikropunktionsschema. Ölgefüllte Punktionskapillare in einer Schlinge des proximalen Konvolutes.

Bei gutem Funktionszustand erfolgte die Tubuluspunktion mit Hilfe eines Leitz-Mikromanipulators. Dabei wurde mit einer mit sudanschwarzem Öl gefüllten Mikropunktionskapillaren mit einem äußeren Spitzendurchmesser von 7 - 10 µ in eine oberflächliche Schlinge eines proximalen Konvolutes gestochen. Zur Kontrolle der richtigen Lage der Glaskapillaren wurde ein kleines, mit Sudanschwarz gefärbtes Öltröpfchen intratubulär injiziert. Das abfließende Tröpfchen ermöglichte sowohl eine Aussage über den Verlauf des punktierten Tubulus, als auch eine Schätzung der Länge der Tubulusstrecke vom Glomerulum bis zur Einstichstelle der Kapillare. Verschwand das Öltröpfchen gleich in der Tiefe, ohne nochmals irgendwo in der Nähe an der Oberfläche zu erscheinen, so lag der Einstich am Ende des proximalen Konvolutes; sah man es jedoch mehrmals auftauchen, so befand sich die Einstichstelle am Beginn des proximalen Tubulus. (Abb. 1)
Nach dieser Einstichkontrolle blockierte man mit einem Öltröpfchen den Abfluß des Glomerulumfiltrates nach distal. Durch geringen Zug an einer 50 ml Injektionsspritze, die mit der Mikropunktionskapillare durch einen Polyäthylenschlauch in Verbindung stand, konnte nun ganz langsam 30 - 40 x 10^{-6} ml Tubulusflüssigkeit abgesaugt werden. Dabei mußte beachtet werden, daß das blockierende Tröpfchen beim Zug an der Spritze an der gleichen Stelle blieb. Nur dann erhielt man sicher Tubulusflüssigkeit direkt aus der Punktionsstelle und nicht aus zugehörigen distalen Nephronabschnitten. Nach Absaugen der geringen Flüssigkeitsmenge wurde Paraffinöl aus dem Nierenschälchen nachgesaugt, um ein Verdunsten des Filtrates in der Glaskapillare zu vermeiden. Bis zur chemischen bzw. radioaktiven Bestimmung wurde die Probe unter Paraffinöl auf einen hohlgeschliffenen, silikonisierten Objektträger aus der Kapillare ausgeblasen und aufbewahrt.

Auf diese Weise wurden 2 - 4 verschiedene proximale Tubulusschlingen als Ausgangswerte punktiert. In bestimmten Zeitabständen nach Beginn der Angiotensin-Infusion wurde nach dem sog. "Recollection-Verfahren" immer wieder in die gleichen Tubuli eingestochen und eine Probe entnommen.
Die für die Versuche notwendigen Blutentnahmen erfolgten aus der hyperämisierten Schwanzvene der Ratte. Das Blut wurde in heparinisierten Glasröhrchen aufgefangen und gleich zentrifugiert. Das abzentrifugierte Plasma wurde in den mit Hartwachs verschlossenen Glaskapillaren bis zur weiteren Aufarbeitung aufbewahrt.

4. Angiotensin-Infusion

Zur Angiotensin-Infusion diente Hypertensin-CIBA (Val-5-Hypertensin II-Asp-β-amid) in Form von Ampullen mit 0,5 mg Trockensubstanz.
Die Versuche wurden mit zwei verschiedenen Angiotensin-Dosen durchgeführt: 6,0 µg/h • 100 g Ratte und
0,06 µg/h • 100 g Ratte.

Beide hatten sich bei Voruntersuchungen als subpressorisch erwiesen.
Die infundierte Flüssigkeitsmenge betrug 1 ml/h. Die Infusionsrate wurde mit Hilfe einer Infusionspumpe (Braun-Melsungen) konstant gehalten. Die Infusionsdauer betrug 80 - 150 Minuten.

5. Phosphatbestimmung in Tubulusflüssigkeit, Plasma und Urin

Die anorganische Phosphatkonzentration in Tubulusflüssigkeit (TF), Plasma (P) und Urin (U) wurde nach der von GEKLE et al. (1971), in Anlehnung an die Bestimmungsmethode von LOWRY et al. (1954), entwickelten Ultramikromethode bestimmt. Das Prinzip der Reaktion besteht darin, daß Phosphorsäure mit Ammoniummolybdat zu Ammoniumphosphormolybdat umgesetzt und mit Ascorbinsäure zu Molybdänblau reduziert wird. Zu diesem Zweck wurde eine Testmixlösung hergestellt aus: 1 ml 10 n H_2SO_4, 6 ml Aqua destillata, 1 ml 2,5 %iger Ammoniummolybdat-Lösung und 1 ml 10 %iger Ascorbinsäure.

Analysengang: a) Tubulusflüssigkeit

Mit einer Mikropipette wurden 20 x 10^{-6} ml der unter Paraffinöl aufbewahrten Tubulusflüssigkeit aufgenommen und mit 1 x 10^{-2} ml der Testmixlösung in einer feuchten Kammer auf Parafilm gut durchmischt. Dieses Gemisch wurde darauf in ein Reaktionsgefäß pipettiert und für zwei Stunden bei 38° C im Wärmeschrank inkubiert. Anschließend maß man die Extinktion des gebildeten Molybdänblau mit der von ULLRICH u. HAMPEL (1958) entwickelten Mikrocuvette bei 820 nm in einem Beckman Spektralphotometer (Modell DU). Mit Hilfe einer Standard PO_4-Lösung (2 mMol/l und 2,5 mMol/l KH_2PO_4) wurde eine Eichkurve konstruiert, an der die PO_4-Konzentrationen der gemessenen Proben abgelesen werden konnten.

b) Plasma

c) Urin

Plasma- und Urinproben wurden vor der Reaktion mit der

Testmixlösung mit 5 %iger Trichloressigsäure enteiweißt. Das Gemisch Urin-Testmixlösung verdünnte man nach der Inkubation mit Aqua bidestillata im Verhältnis 1 : 11, um ein genaues Ablesen der Extinktion zu ermöglichen.

6. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate und des TF/P-Inulin

Die glomeruläre Filtrationsrate wurde als ^{14}C-Inulin-Clearance (New England Nuclear Chemicals) und das TF/P-Inulin (TF = Inulinkonzentration in der Tubulusflüssigkeit; P = Inulinkonzentration im Plasma) ebenfalls mit ^{14}C-Inulin gemessen. Die Tiere erhielten eine Primärdosis von 100 µCi Inulin, anschließend eine Infusion mit 100 µCi/Std in 1,5 ml physiologischer NaCl-Lösung über die Vena jugularis. Nach 45 Minuten Äquilibrationszeit konnte mit der Clearance und Mikropunktion zur TF/P-Inulin-Bestimmung begonnen werden. Zu jeder zweiten Urin-Sammelperiode von 10 - 15 Minuten wurde eine Plasmaprobe entnommen. Zwei Stunden nach Infusionsbeginn wurde auf eine Infusion mit 100 µCi Inulin/Std in 1,5 ml Angiotensinlösung (0,06 µg Ang/h • 100 g Ratte) gewechselt. Die Mikropunktion erfolgte im Recollection-Verfahren. Die zu messenden Proben wurden mit 1 ml Aqua destillata und 10 ml Szintillationsflüssigkeit vermischt.

Zusammensetzung der Szintillationsflüssigkeit:

1 l Dioxan
0,250 g Dimethyl-POPOP (1,5-bis-2-4 Methyl-5-Phenyloxazolyl-Benzol)
10 g PPO (2,5-Diphenyloxazol)
100 g Naphthalin

Die Radioaktivität von ^{14}C in Urin, Plasma und Tubulusflüssigkeit wurde in einem Packard-Tri-Carb-Liquid Scin-

tillation Spectrometer gemessen. Die Aktivität errechnete man in Counts/min nach Abziehen des Leerwertes.

7. Mathematischer Anhang

Berechnung der glomerulären Filtrationsrate:

$$GFR = \frac{U \cdot V}{P}$$

U = Substanzkonzentration im Urin
V = Harnvolumen/Zeit
P = Substanzkonzentration im Plasma

Berechnung der absoluten Phosphatresorption:

1) tubuläres Load = mittlere Plasma-PO_4-Konz. • GFR

2) PO_4-Konz. Ende prox. Konvolut =

$$\frac{GFR}{\text{TF/P-Inulin Ende prox.Konvolut}} \cdot \text{Plasma-}PO_4 \cdot \text{TF/P-}PO_4$$

3) resorbiertes PO_4 = tubuläres Load–PO_4-Konz. Ende prox. Konvolut

Berechnung der fraktionellen Resorption:

$$\frac{\text{absolute Resorption}}{\text{tubuläres Load}} \cdot 100 = \text{frakt. Resorption}$$

IV. ERGEBNISSE

1. Normale Tiere ohne Angiotensin-Infusion. Plasma-Phosphatkonzentration, TF/P-Phosphat, TF/P-Inulin, glomeruläre Filtrationsrate, Diurese und Phosphatausscheidung.

Die Ergebnisse der Mikropunktionsuntersuchungen bei normalen Tieren unter Infusion einer physiologischen NaCl-Lösung (1,0 ml/h) sind in Tabelle I wiedergegeben. Die Plasma-Phosphatkonzentration betrug bei 40 Ratten im Mittel 2,56 ± 0,34 mMol/l. 35 Punktionen an 18 Ratten entlang dem proximalen Konvolut ergaben eine intratubuläre Phosphatkonzentration zwischen 0,89 und 2,30 mMol/l, mit einem Mittelwert von 1,44 ± 0,37 mMol/l. Diese Werte entsprechen den von GEKLE (1971) mitgeteilten Ergebnissen. Die TF/P-Quotienten lagen zwischen 0,38 und 0,78, bei einem mittleren Wert von 0,51 ± 0,11. TF/P-Inulin-Bestimmungen brachten Quotienten zwischen 2,31 und 3,88, mit einem Mittelwert von 2,74 ± 0,48 (Tab. VI). Ähnliche Werte teilten ULLRICH et al. (1963), STRICKLER et al. (1964), MALNIC et al. (1964), HORSTER u. THURAU (1968) sowie GEKLE et al. (1969) für TF/P-Inulin-Quotienten gegen Ende des proximalen Konvolutes mit. Die Diurese, bei 26 Ratten untersucht, zeigte einen Mittelwert von 0,69 ± 0,24 µl/min • 100 g. Die Phosphatausscheidung bei 19 Ratten hatte einen mittleren Wert von 0,27 ± 0,16 µMol/min • 100 g, was mit dem von GEKLE (1971) mitgeteilten Wert von 0,29 ± 0,15 µMol/min • 100 g übereinstimmt. Die glomeruläre Filtrationsrate erreichte einen Mittelwert von 4,72 ± 0,27 ml/min • kg (Tab. VI).

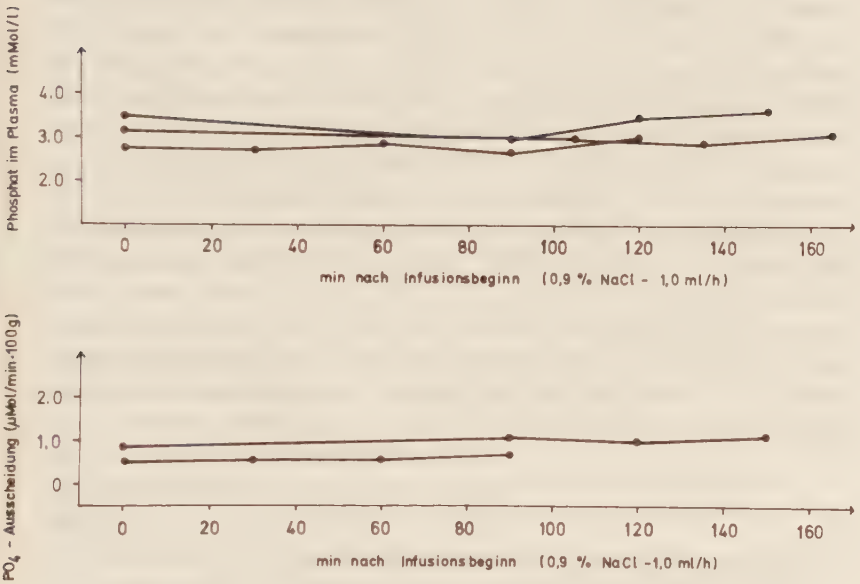

Abb. 2 Anorganisches Phosphat im Plasma und Phosphatausscheidung unter Infusion einer 0,9 %igen NaCl-Lösung (1 ml/h) bei intakten Tieren. Die Werte des Plasma-Phosphates stammen von 3 verschiedenen Ratten, die der Phosphatausscheidung von 2 Ratten.

Aus den gefundenen Meßgrößen für Plasma-Phosphatkonzentration, TF/P-Phosphat, TF/P-Inulin (Ende des proximalen Konvolutes) und glomeruläre Filtrationsrate kann die absolute Phosphatresorption berechnet werden. Danach beträgt die tubuläre Phosphatresorption bei intakten Ratten am Ende der proximalen Tubuli 9,94 µMol/min • kg. Bei einem PO_4-Load von 12,19 µMol/min • kg entspricht dies einer fraktionellen Resorption von 81 %. Bei normalen Ratten werden also in den ersten $^2/_3$ des proximalen Tubulus 81 % der filtrierten Phosphatmenge reabsorbiert. In der Literatur bestehen vergleichbare Angaben bei STRICKLER et al. (1964), der eine absolute Phosphatreabsorption von 10,10 µMol/min • kg bzw. eine fraktionelle Resorption von 76 % fand, sowie bei GEKLE (1971), der eine absolute Phosphat-Resorption von 13,51 µMol/min • kg bzw. eine fraktionelle Resorption von 73 % fand. Clearance-Untersuchungen an Ratten ergaben vergleichsweise eine fraktionelle Reabsorption von 86 % (FRICK 1968).

2. Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 0,06 µg/h • 100 g auf Plasma-Phosphatkonzentration, TF/P-Phosphat, TF/P-Inulin, glomeruläre Filtrationsrate, Diurese, Phosphatausscheidung, pH-Wert, P_{CO2}, Standardbicarbonat und Basenüberschuß bei normalen Ratten.

Die Einzelergebnisse der Messungen sind in den Tabellen II - VI, XI und XII wiedergegeben.
Wurde normalen Ratten Angiotensin in einer Dosis von 0,06 µg/h • 100 g infundiert, so zeigte sich bereits 20 Minuten nach Infusionsbeginn, wie aus Tab. II und Abb. 3 hervorgeht, ein leichter Anstieg der Plasma-Phosphatkonzentration. Dieser nahm kontinuierlich zu bis zu einem

Maximum von 3,60 ± 0,49 mMol/l bei 120 Minuten, was im Vergleich zum Ausgangsmittelwert von 2,56 ± 0,34 mMol/l signifikant erhöht ist.

Recollection-Untersuchungen (Tab. V), bei denen vor und 40 - 160 Minuten nach Angiotensin-Infusionsbeginn der proximale Tubulus an derselben Stelle punktiert wurde, ergaben, daß die intratubuläre Phosphatkonzentration zwischen 100 und 120 Minuten ihr Maximum besaß (Mittelwert 2,50 ± 0,72 mMol/l). Trotz weiterer Angiotensin-Infusion fiel diese dann kontinuierlich ab und erreichte bei 160 Minuten einen Mittelwert von 1,19 ± 0,54 mMol/l, der im Bereich des mittleren Ausgangswertes von 1,44 ± 0,37 mMol/l lag.

Die TF/P-Phosphat-Quotienten (Abb. 5) stiegen vom Ausgangsmittelwert von 0,51 ± 0,11 bei 100 - 120 Min. auf einen Wert von 0,65 ± 0,11 an und zeigten dann ebenfalls ein Absinken auf 0,33 ± 0,14 bei 160 Minuten.

Wie aus Tab. VI ersichtlich, zeigten die TF/P-Inulin-Bestimmungen unter Angiotensin einen leichten kontinuierlichen Anstieg der Quotienten von 2,74 ± 0,48 auf 3,35 ± 0,46 zwischen 80 und 120 Minuten.

Die glomeruläre Filtrationsrate sank vom Ausgangsmittelwert von 4,72 ± 0,27 ml/min • kg in den ersten 30 Minuten nach Angiotensin-Infusion auf einen mittleren Wert von 3,80 ± 0,53 ml/min • kg ab. Sie erreichte dann zwischen 40 und 70 Minuten wieder den Ausgangswert und stieg zwischen 80 und 120 Minuten darüber hinaus auf einen mittleren Wert von 5,82 ± 1,29 ml/min • kg an (Einzelversuche siehe Abb. 6).

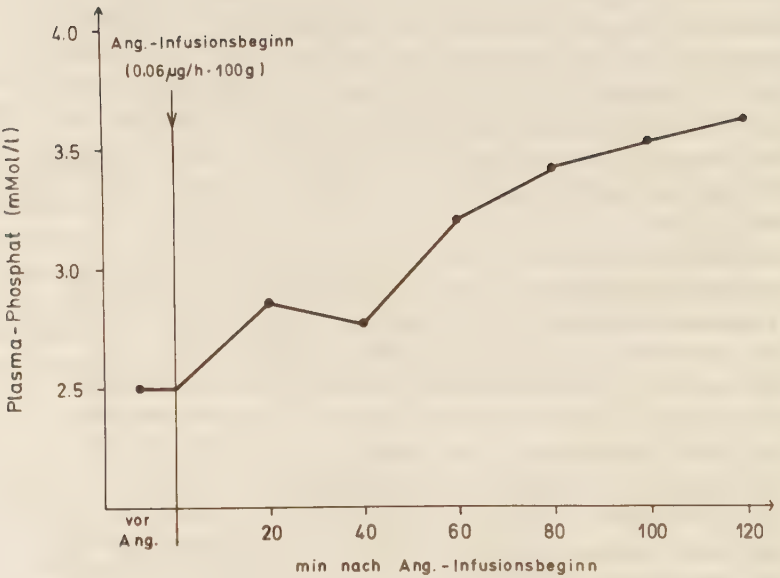

Abb. 3 Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 0,06 µg/h • 100 g auf das anorganische Phosphat im Plasma intakter Ratten.
Die Mittelwerte stammen von 13 Ratten mit 65 Einzelbestimmungen.
Einzelwerte und Standardabweichungen siehe Tab. II.

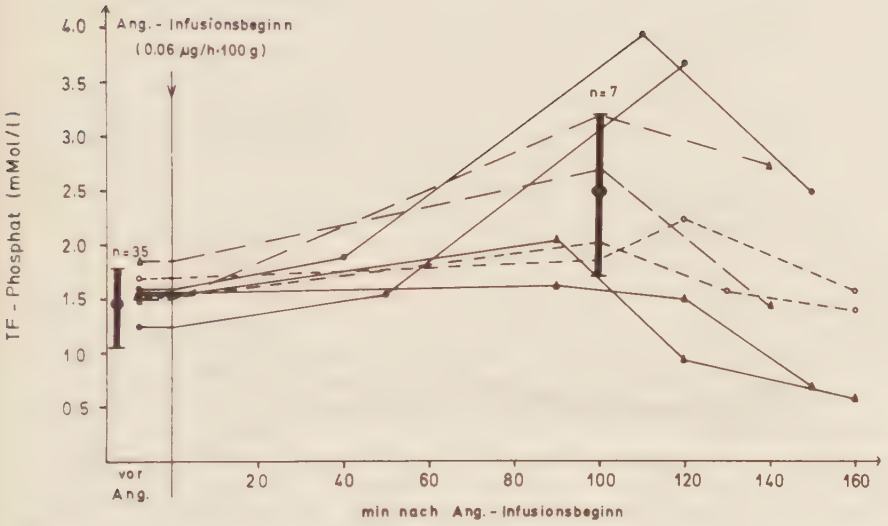

Abb. 4 Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 0,06 µg/h • 100 g auf die PO_4-Konzentration der Tubulusflüssigkeit im proximalen Konvolut (Recollection-Untersuchungen) normaler Tiere. Die Werte stammen von 8 einzelnen Tubuli bei 4 Ratten.
● Ratte 1, ▲ Ratte 2, ○ Ratte 3, △ Ratte 4 (vgl. Tab. V).
Eingetragen sind zu Versuchsbeginn die arithmetischen Mittelwerte aus 35 Einzelpunktionen an 18 Ratten mit Standardabweichung und bei 100 Minuten die Mittelwerte aus 7 Recollection-Punktionen des Zeitintervalls 90 - 110 Minuten mit Standardabweichung.

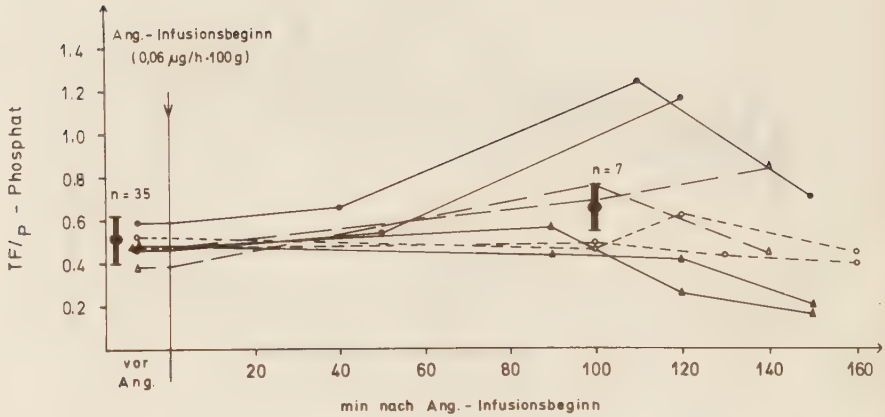

Abb. 5 Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 0,06 µg/h • 100 g auf die TF/P-Phosphat-Quotienten im proximalen Konvolut (Recollection-Untersuchungen) normaler Tiere.
Die Werte stammen von 8 einzelnen Tubuli bei 4 Ratten.
● Ratte 1, ▲ Ratte 2, O Ratte 3, △ Ratte 4 (vgl. Tab. V).
Eingetragen sind zu Versuchsbeginn die arithmetischen Mittelwerte aus 35 Einzelpunktionen an 18 Ratten mit Standardabweichung und bei 100 Min. die Mittelwerte aus 7 Recollection-Punktionen des Zeitintervalls 90 - 110 Minuten mit Standardabweichung.

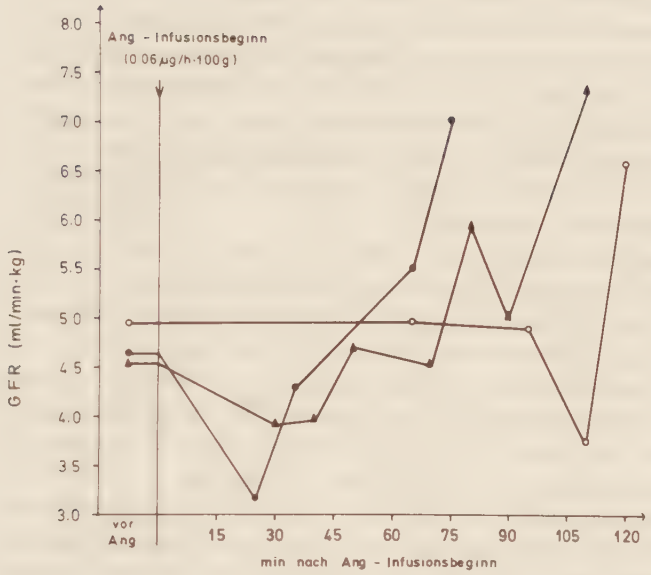

Abb. 6 Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 0,06 µg/h • 100 g auf die glomeruläre Filtrationsrate (ml/min • kg) intakter Ratten. ● Ratte 1, ▲ Ratte 2, ○ Ratte 3 (vgl. Tab. VI).

Ein ähnliches Verhalten der GFR fanden HEALEY et al. (1965), LOUIS u. DOYLE (1965) und CANNON et al. (1966) unter Angiotensin-Einfluß vergleichbarer Dosis.
Die Diurese lag zu Versuchsbeginn bei 0,69 ± 0,24 µl/min • 100 g. An Tab. III und Abb. 7 sieht man den kontinuierlichen Anstieg der Mittelwerte unter der Angiotensin-Infusion. Er erreicht bei 120 Minuten einen Wert von 2,47 ± 1,11 µl/min • 100 g, was etwa dem 3-fachen des Ausgangswertes entspricht.
Die Phosphatausscheidung (Tab. IV, Abb. 8) zeigte 15 Minuten nach Angiotensin-Infusionsbeginn einen Wert von 1,07 ± 0,33 µMol/min • 100 g, d.h. eine Verdreifachung des Ausgangswertes von 0,27 ± 0,16 µMol/min • 100 g. In den folgenden 45 Minuten änderte sie sich nur geringfügig; stieg dann aber steil an bis zu einem Maximum von 3,28 µMol/min • 100 g bei 105 Minuten (= Verzehnfachung) und fiel darauf wieder leicht ab.
Aus den gefundenen Meßgrößen (Plasma-Phosphatkonzentration, TF/P-Phosphat, TF/P-Inulin am Ende des proximalen Konvolutes und GFR) unter einer Angiotensin-Infusion der Dosis 0,06 µg/h • 100 g wurde eine tubuläre Phosphatreabsorption von 16,50 µMol/min • kg am Ende der proximalen Tubuli, 80 - 120 Minuten nach Angiotensin-Infusionsbeginn, errechnet. Bei einem entsprechenden tubulären PO_4-Load von 20,46 µMol/min • kg entspricht dies einer fraktionellen Resorption von 80 %, d.h. die Phosphat-Resorption in den ersten $^2/_3$ des proximalen Konvolutes änderte sich unter Angiotensin-Einwirkung nicht. Angiotensin hat also keine direkte Wirkung auf die Tubuluszelle, wenngleich es infolge des erhöhten Loads (als Folge der erhöhten Plasma-Phosphatkonzentration) durch das glomerulotubuläre Gleichgewicht zu einer gesteigerten absoluten PO_4-Resorption kam.

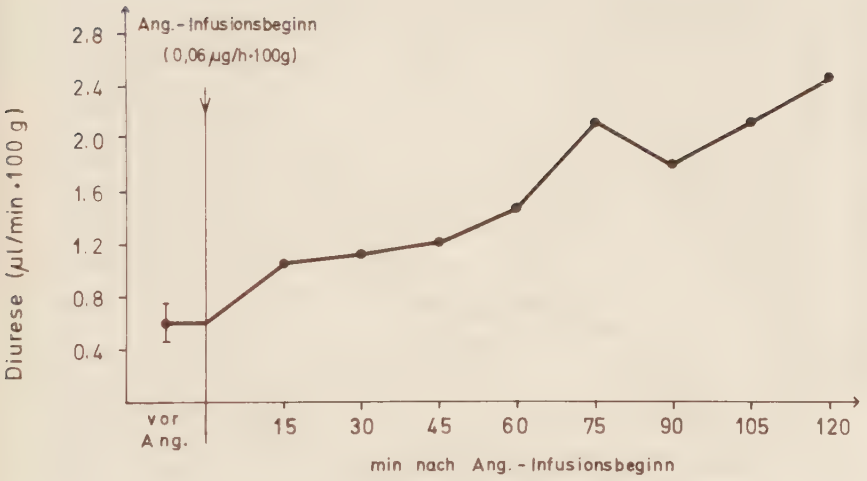

Abb. 7 Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 0,06 µg/h • 100 g auf die Diurese intakter Ratten. Die Mittelwerte stammen von 8 Ratten mit 68 Einzelbestimmungen.
Einzelwerte und Standardabweichungen siehe Tab. III.

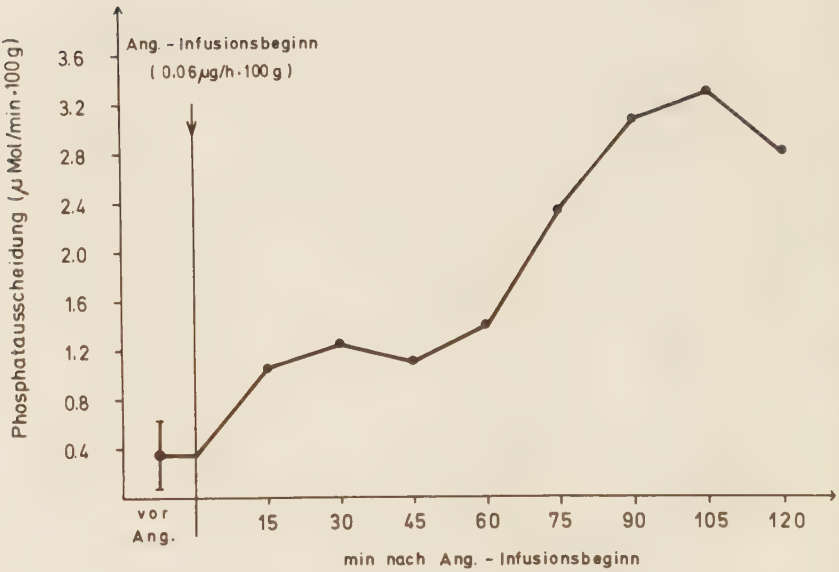

Abb. 8 Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 0,06 µg/h • 100 g auf die Phosphatausscheidung normaler Ratten.
Die Mittelwerte stammen von 8 Tieren mit 68 Einzelbestimmungen.
Einzelwerte und Standardabweichungen siehe Tab. IV.

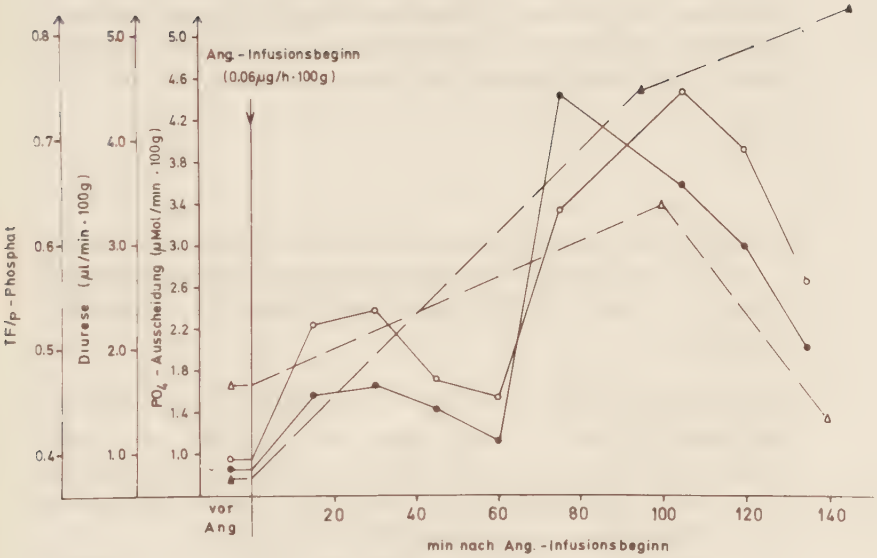

Abb. 9 Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 0,06 µg/h • 100 g auf Diurese, Phosphatausscheidung und TF/P-Phosphat (Recollection-Untersuchung), dargestellt an einem Einzelversuch.

● Diurese

○ Phosphatausscheidung

▲, △ TF/P-Phosphat bei 2 verschiedenen proximalen Tubuli.

Aktueller pH-Wert, P_{CO2}, Standardbicarbonat und Basenüberschuß blieben im Vergleich zu den Ausgangswerten (siehe Tab. XI und XII) unter Angiotensin unverändert, was auch HUGHES-JONES (1949) und TRINER et al. (1967) feststellten.
Abb. 9 stellt einen Einzelversuch dar, der das typische Verhalten von Diurese, Phosphatausscheidung und intratubulärer Phosphatkonzentration bei zwei verschiedenen Tubuli unter Angiotensin der Dosis 0,06 µg/h • 100 g zeigt.

3. Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 6,0 µg/h • 100 g auf Plasma-Phosphatkonzentration, TF/P-Phosphat, Diurese und Phosphatausscheidung bei normalen Ratten.

Aus den Ergebnissen, die bei einer Angiotensin-Infusion der Dosis 6,0 µg/h • 100 g (Tab. VII - X, Abb. 10 - 12) erhalten wurden, sieht man, bei Vergleich mit den Resultaten unter Angiotensin der Dosis 0,06 µg/h • 100 g, die Dosisabhängigkeit der Angiotensin-Wirkungen.
Die Plasma-Phosphatkonzentration (Tab. VII) stieg schon in den ersten 20 Minuten nach Angiotensin-Infusionsbeginn steil vom Ausgangsmittelwert 2,56 ± 0,34 mMol/l auf einen Mittelwert von 3,82 ± 0,52 mMol/h an. Nach weiterem langsamen kontinuierlichen Anstieg erreichte sie nach 100 Minuten den Gipfel von 4,48 ± 0,98 mMol/l und sank dann etwas ab (4,18 ± 1,17 mMol/l bei 120 Minuten / Tab. VII, Abb. 10).
Die Recollection-Untersuchungen mit Punktionen vor und 20 - 140 Minuten nach Angiotensin-Infusionsbeginn zeigten, daß die Mittelwerte der intratubulären Phosphatkon-

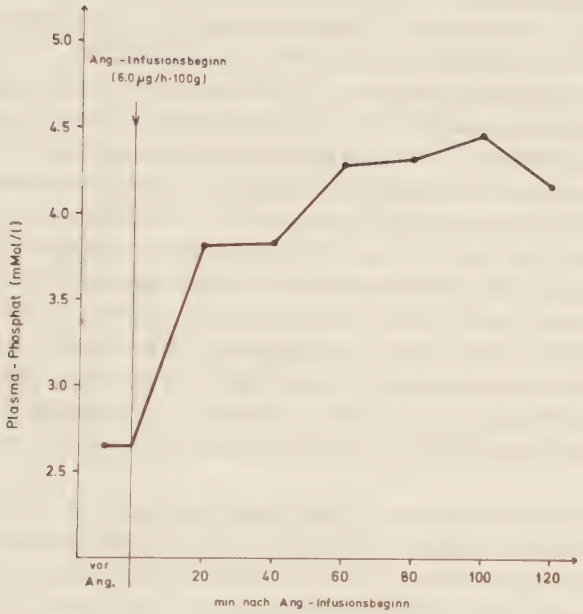

Abb. 10 Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 6,0 µg/h • 100 g auf das anorganische Phosphat im Plasma intakter Ratten.
Die Mittelwerte stammen von 14 Ratten mit insgesamt 68 Einzelbestimmungen.
Einzelwerte und Standardabweichungen siehe Tab. VII.

zentration sich nur unwesentlich änderten und im Schwankungsbereich des mittleren Ausgangswertes von 1,44 ± 0,37 mMol/l blieben (Tab. X).
Die TF/P-Quotienten sanken von dem Mittelwert 0,51 ± 0,11 zu Versuchsbeginn unter Angiotensin leicht ab (als Folge der hohen Plasmawerte), hielten sich daraufhin aber ohne größere Schwankungen um den Wert 0,38 (Tab. X).
Wie aus Tab. VIII und Abb. 11 hervorgeht, steigt die Diurese vom Ausgangswert 0,69 ± 0,24 µl/min • 100 g in den ersten 15 Minuten nach Angiotensin-Infusionsbeginn nur gering, in den folgenden 15 Minuten dagegen sehr steil auf einen mittleren Wert von 4,31 ± 3,66 µl/min • 100 g. Daraufhin ist bei 45 Minuten ein leichtes Absinken, dann aber wieder ein weiteres Ansteigen zu bemerken, bis bei 120 Minuten der Gipfel von 6,37 ± 2,63 µl/min • 100 g erreicht ist. Somit zeigt die Diurese unter dieser Angiotensin-Dosis eine 10-fache Steigerung im Vergleich zum Normalwert. Dieses fanden auch LANGFORD u. PICKERING (1963) und BARRACLOUGH (1965) bei Versuchen mit vergleichbarer Dosis.
Die Angiotensin-Infusion der Dosis 6,0 µg/h • 100 g führte zu einem langsamen, aber kontinuierlichen Anstieg der Phosphatausscheidung (Tab. IX, Abb. 13). So wurde nach 120 Minuten der Gipfel von 2,72 ± 1,05 µMol/min • 100 g erreicht, der das 10-fache des mittleren Ausgangswertes von 0,27 ± 0,16 µMol/min • 100 g beträgt.

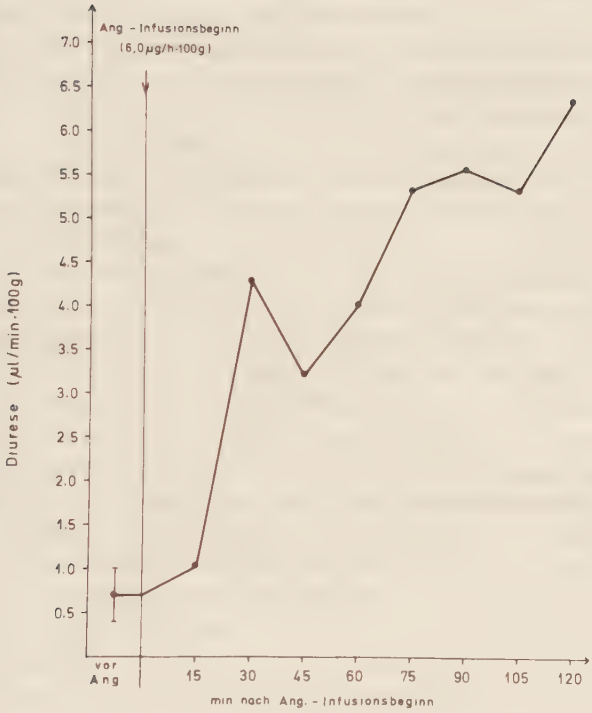

Abb. 11 Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 6,0 µg/h • 100 g auf die Diurese intakter Ratten. Die Mittelwerte stammen von 11 Ratten mit insgesamt 92 Einzelbestimmungen.
Einzelwerte und Standardabweichungen siehe Tab. VIII.

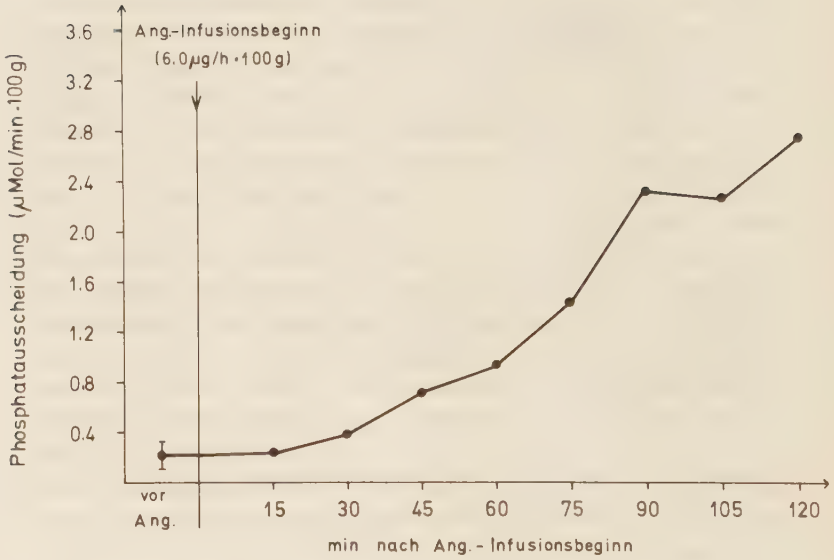

Abb. 12 Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion von 6,0 µg/h • 100 g auf die Phosphatausscheidung normaler Ratten.
Die Mittelwerte stammen von 11 Ratten mit 92 Einzelbestimmungen.
Einzelwerte und Standardabweichungen siehe Tab. IX.

V. DISKUSSION

Die Ergebnisse der Mikropunktionsuntersuchungen an normalen Ratten zeigen, daß Angiotensin II dosisabhängig einen signifikanten Anstieg der anorganischen Phosphat-Konzentration im Plasma bewirkt. Konsekutiv führt dieser zu einer Vermehrung des tubulären Phosphat-Loads und zu einer starken Phosphaturie. Die fraktionelle Phosphat-Resorption bleibt jedoch konstant, d.h. Angiotensin hat auf die tubuläre Phosphat-Resorption keinen direkten Einfluß.

Die gefundenen Veränderungen in Plasma-Phosphatkonzentration, Diurese und Phosphatausscheidung unter Angiotensin-Infusion sind sicher nicht methodisch bedingt, wie Untersuchungen an Ratten unter den gleichen Präparationsbedingungen mit einer 0,9 %igen NaCl-Infusion zeigen (Abb. 2). Ebenfalls kann eine durch Angiotensin bedingte Blutdruckerhöhung als Ursache der Resultate ausgeschlossen werden, da sich Dosen im Größenbereich von 0,06 und 6,0 µg/h • 100 g sowohl in eigenen Vorversuchen, als auch bei Experimenten von BOCK et al. (1958), PETERS (1963), VANDER (1963), VILLARREAL et al. (1966), BONJOUR et al. (1968) und GIFF et al. (1969) als subpressorisch erwiesen haben.

Die in der Literatur vielfach beschriebene Dosisabhängigkeit bei den verschiedenen Tierarten ist auch hier feststellbar. So zeigt sich das Ausmaß der Angiotensinwirkung bei den zwei angewandten Dosen ganz besonders deutlich beim Vergleich der Diuresen und Plasma-Phosphatkonzentrationen. Während bei der Angiotensin-Dosis von 0,06 µg/h • 100 g die Konzentration des anorganischen Phosphates im Plasma nach 120 Minuten ein Maximum von 3,60 ± 0,49 mMol/l erreicht, wird dieser Wert bei der Dosis von 6,0 µg/h • 100 g schon nach 20 Minuten überschritten

(3,82 ± 0,52 mMol/l). Das Maximum liegt nach 100 Minuten bei 4,48 ± 0,98 mMol/l. Die Diurese steigt unter dem Einfluß der niederen Dosis langsam, aber kontinuierlich an bis zu einem Gipfelpunkt von 120 Minuten, der dem 3-fachen des Ausgangsmittelwertes entspricht. Die höhere Angiotensin-Dosis dagegen bewirkt einen raschen steilen Diureseanstieg mit einer Verzehnfachung des Normalwertes nach 120 Minuten.

Da bisher in der Literatur noch keine exakten Angaben über das Verhalten der Elektrolyte im Serum unter Angiotensin-Einfluß vorliegen, können die hier erstmals festgestellten signifikanten Veränderungen der Plasma-Phosphatkonzentration nicht mit Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden.

Auch über die Phosphatausscheidung sind bis jetzt in der Literatur nur zwei kurze Veröffentlichungen von GANTT u. CARTER (1964) und BRODEHL u. GELLISSEN (1966) bekannt, die beide eine Verminderung der Phosphatausscheidung unter Angiotensin beim Menschen beschreiben. Tierversuche liegen noch keine vor. Somit ist das gefundene Ergebnis der Phosphaturie, die sowohl bei der niederen Dosis nach 105 Minuten, als auch bei der höheren Angiotensindosis nach 120 Minuten das 10-fache des mittleren Ausgangswertes beträgt, bisher noch nicht beschrieben worden. Die Tatsache, daß die Befunde im Gegensatz zu den Untersuchungen an Menschen stehen, stellen keinen Widerspruch dar, da wir von der Natriumresorption und auch von der glomerulären Filtrationsrate wissen, daß sich der Einfluß von Angiotensin spezies-verschieden auswirkt.

Über eine starke diuresesteigernde Wirkung des Angiotensins auf die Ratte berichten übereinstimmend MASSON et al. (1950), SELLERS et al. (1951), CROXATTO et al. (1954), SCHRÖDER et al. (1961) und BORKOWSKI et al. (1965). Der Befund, daß manche Versuchstiere antidiuretisch oder bi-

phasisch reagieren, beruht nach VANDER (1963) auf einer unterschiedlichen Ausgangslage, Methodik oder speziesverschiedenen Reaktion. Das in den eigenen Experimenten ermittelte Resultat der 10-fachen Diuresesteigerung unter der Angiotensindosis von 6,0 µg/h • 100 g nach 120 Minuten entspricht den Befunden von LANGFORD u. PICKERING (1963) und BARRACLOUGH (1965). BORKOWSKI (1965) erhält mit vergleichbarer Dosis, aber einer nur 30 Minuten dauernden Infusion, einen 6-fachen Anstieg der Diurese.
Wie aus Tab. VI und Abb. 6 ersichtlich ist, fällt die glomeruläre Filtrationsrate unmittelbar nach Beginn der Angiotensin-Infusion ab, erreicht dann zwischen 40 - 70 Minuten wieder den Kontrollwert und überschreitet diesen 80 - 120 Minuten nach Infusionsbeginn. Diese GFR-Verhalten fanden auch VILLARREAL et al. (1964), HEALEY et al. (1965), LOUIS u. DOYLE (1965), CANNON et al. (1966) und LAMEIJER et al. (1966) unter ähnlichen Versuchsbedingungen.
Auffallend ist, daß der initiale GFR-Abfall nicht gleichzeitig von einer transitorischen Reduktion der Diurese und Phosphatausscheidung begleitet wird. Auch HEALEY et al. (1965) beobachteten bei ihren Untersuchungen ein Anhalten der Diurese und Natriurese trotz anfänglicher GFR-Verminderung. PETERS (1963) und BONJOUR u. MALVIN (1968) berichten, daß keine direkte Beziehung zwischen der Angiotensin-Wirkung auf die Wasser- und Natrium-Ausscheidung und den Änderungen der glomerulären Filtrationsrate gefunden werden kann.
Bei Kaninchen und Hunden ist vereinzelt eine vorübergehende Antidiurese und Antinatriurese, verbunden mit einem primären GFR-Abfall, und dann eine nachfolgende diuretische und natriuretische Phase mit GFR-Anstieg gesehen worden (LOUIS u. DOYLE 1965, BARRACLOUGH 1965). Nach BARRACLOUGH et al. (1967) kann man einen derartigen Angiotensineffekt bei Ratten gelegentlich nach zwei-tägiger Na-

trium-Belastung in den ersten 5 - 10 Minuten nach Infusionsbeginn beobachten.
VILLARREAL et al. (1964) sehen in der temporären GFR-Verringerung einen durch Angiotensin vergrößerten afferenten Arteriolenwiderstand verdeutlicht.
Übereinstimmend stellen BROWN u. PEART (1962), LAMEIJER (1966) und BONJOUR u. MALVIN (1969) fest, daß zwar ein geringer Anstieg der GFR große Veränderungen in der Wasser- und Elektrolytausscheidung hervorrufen kann, aber die beobachtete Diuresesteigerung nicht vollständig durch diesen Anstieg erklärbar ist. Da die wirkliche Ursache bis heute noch unbekannt ist, bestehen zahlreiche Hypothesen über den Wirkungsmechanismus des Angiotensins.
So wird z.B. ein direkter Einfluß auf das tubuläre Enzymsystem der Niere diskutiert, was zu einer Hemmung der Aktivität der Tubuluszellen und damit des tubulären Transportes führen soll (PICKERING u. PRINZMETAL 1940, LEYSSAC et al. 1961, BROWN u. PEART 1962, CANNON et al. 1966, MALVIN u. VANDER 1967, BONJOUR u. MALVIN 1969). HORSTER (1966) jedoch fand diese Hypothese bei Versuchen mit der "Split-oil-droplet"-Methode nicht bestätigt.
Andere Autoren sehen die Ursache der Natriurese- und Diuresesteigerung bei Ratten in einer unspezifischen Hemmung der tubulären Resorption mit unbekanntem Mechanismus (LEYSSAC 1961, PETERS 1963, VILLARREAL et al. 1964, BORKOWSKI et al. 1965, MALVIN u. VANDER 1967, PORUSH et al. 1967).
Angiotensin führt zwar zu einer erheblichen Steigerung der Aldosteronsekretion bei Mensch und Tier; aber das sofortige Einsetzen der Änderung der Wasser- und Elektrolytexkretion durch eine Angiotensin-Infusion läßt keinen Zweifel daran, daß Angiotensin unabhängig von einer gesteigerten Aldosteronsekretion wirkt (PEART 1956, SCHRÖDER 1962, PETERS 1963, BARRACLOUGH 1965, BORKOWSKI et al. 1965).

CANNON et al. (1965) und CARRIERE u. FRIBORG (1969) versuchen, die ganzen beobachteten Resultate durch eine unter Angiotensin veränderte intrarenale Blutstromverteilung zu erklären.
Um eine mögliche Resorptionsänderung unter Angiotensin-Einfluß bei den eigenen Untersuchungen festzustellen, wurde die absolute Phosphatreabsorption berechnet. Bei intakten Tieren ergab sich ein Wert von 9,94 µMol/min • kg. Bei dem ermittelten PO_4-Load von 12,19 µMol/min • kg entspricht dies einer fraktionellen Resorption von 81 %.
Unter einer Angiotensin-Infusion der Dosis 0,06 µg/h • 100 g errechnete man für den Zeitpunkt 80 - 120 Minuten nach Infusionsbeginn eine absolute Resorption von 16,50 µMol/min • kg. Bei dem gefundenen PO_4-Load von 20,46 µMol/min • kg entspricht dies einer fraktionellen Resorption von 80 %.

Ebenso wie bei HUGHES-JONES et al. (1949) und TRINER et al. (1967) zeigte sich auch bei den eigenen Versuchen keine Änderung des pH-Wertes unter Angiotensin-Einfluß.
Offen bleibt die Frage, durch welchen Mechanismus der beobachtete signifikante Anstieg der Phosphatkonzentration im Plasma bewirkt wird. Das Verhalten des Plasma-Phosphates scheint in keiner Beziehung zu den Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate zu stehen, da sonst der initiale GFR-Abfall zu einem zumindest temporär stärkeren Anstieg des Plasma-Phosphates führen müßte, und nach GFR-Steigung die Plasma-Phosphatkonzentration abfallen müßte - was beides nicht der Fall ist.
Zu diskutieren wäre daher eine direkte metabolische Wirkung des Angiotensins. In diese Richtung weisen Befunde von HEIDENREICH et al. (1964), NAKANO u. KUSAKARI (1966), KALEY et al. (1967) und TRINER et al. (1967). Sie stellten einen Anstieg der Glucose- und Milchsäurekonzentration und einen Abfall der freien Fettsäuren im Blut unter Angiotensin fest. HEIDENREICH et al. (1961, 1964) konnten durch

Versuche ausschließen, daß diese Stoffwechseleffekte erst durch eine sekundäre Ausschüttung anderer Hormone hervorgerufen werden. Die genannten Autoren folgern aus ihren Untersuchungen, daß Angiotensin eine metabolische Wirkung ausübt, deren biochemischer und physiologischer Mechanismus noch unklar ist.

TABELLE I

Konzentration von anorganischem Phosphat in Plasma (mMol/l) und Tubulusflüssigkeit (mMol/l), TF/P-Phosphat, Diurese (µl/min • 100 g) und Phosphatausscheidung (µMol/min • 100 g) bei normalen Ratten.

Ratte Nr.	Anorgan. Plasma	Phosphat Tubulus	TF/P - Phosphat	Diurese	Phosphat-ausscheidung
I	2,70	1,60 1,25	0,59 0,46	0,74	0,24
II	3,27	1,57 1,55	0,48 0,48	0,44	0,18
III	3,27	1,70 1,52	0,52 0,47	0,59	0,24
IV	3,95	1,50 1,85	0,38 0,47	0,85	0,96
V	2,40	1,09 1,23	0,45 0,51	0,44	0,41
VI	2,22	1,17 1,63	0,53 0,74	0,69	0,52
VII	2,30	1,37	0,60	0,43	0,15
VIII	2,38	0,94	0,40	0,67	0,09
IX	2,95	1,46 2,30	0,50 0,78	0,90	0,23
X	2,52	1,33 1,40	0,53 0,56	0,63	0,34
XI	3,00	1,24 1,14	0,41 0,38	0,86	0,09
XII	3,39	1,67 1,90	0,46 0,52	0,74	0,08
XIII	2,00	1,06 0,89	0,51 0,43	0,57	0,30
XIV	2,60	1,64 1,85	0,63 0,71	0,70	0,08
XV	3,04	1,71 1,62 1,62	0,56 0,53 0,53	1,51	0,31
XVI	2,56	0,34 0,84	0,13 0,33	0,54	0,30

TABELLE I (Fortsetzung)

Ratte Nr.	Anorgan. Plasma	Phosphat-Tubulus	TF/P - Phosphat	Diurese	Phosphat-ausscheidung
XVII	2,42	0,90	0,37	0,41	0,09
XVIII	2,90	2,00 1,80 1,87	0,69 0,62 0,65	0,45	0,25
XIX	2,53			0,54	0,34
XX	2,40			0,89	
XXI	2,63			0,66	
XXII	2,45			0,77	
XXIII	2,95			0,57	
XXIV	2,25			0,58	
XXV	2,36			0,92	
XXVI	2,63			0,73	
XXVII	2,41				
XXVIII	2,83				
XXIX	2,18				
XXX	2,45				
XXXI	2,87				
XXXII	2,25				
XXXIII	2,55				
XXXIV	2,46				
XXXV	2,32				
XXXVI	2,25				
XXXVII	2,85				
XXXVIII	2,71				
XXIX	1,68				
XL	2,45				
Mittel-wert	2,56	1,44	0,51	0,69	0,27
± SA	± 0,34	± 0,37	± 0,11	± 0,24	± 0,16

TABELLE II

Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion (0,06 µg/h • 100 g) auf die Phosphatkonzentration im Plasma intakter Ratten.

Anorganisches Phosphat im Plasma (mMol/l)							
Ratte Nr.	vor Ang.	min nach Ang.-Infusionsbeginn 20	40	60	80	100	120
I	2,00	-	2,71	-	3,13	2,56	2,85
II	2,53	-	2,50	-	2,66	3,57	3,85
III	2,40	-	2,64	-	4,44	4,50	4,27
IV	2,63	-	2,91	-	3,13	3,20	-
V	2,45	-	2,44	2,93	2,95	3,10	3,35
VI	2,95	3,30	3,15	4,40	5,05	-	-
VII	2,25	2,85	2,75	3,47	3,60	-	-
VIII	2,36	3,05	2,89	3,20	3,40	-	-
IX	2,33	3,08	3,19	3,13	2,96	-	-
X	2,22	2,37	2,56	2,55	2,71	-	-
XI	2,70	-	2,90	-	3,20	3,50	3,65
XII	3,27	-	-	-	3,70	4,13	3,65
XIII	2,40	2,52	2,59	2,71	3,34	3,60	-
Mittelwert		2,86	2,77	3,20	3,41	3,52	3,60
Standardabweichung		± 0,36	± 0,24	± 0,19	± 0,67	± 0,60	± 0,49

TABELLE III

Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion (0,06 µg/h • 100 g) auf die Diurese intakter Ratten.

	Diurese (µl/min • 100 g)								
Ratte Nr.	vor Ang.	min nach Ang.-Infusionsbeginn 15	30	45	60	75	90	105	120
I	0,74	0,99	1,00	0,94	1,51	1,59	1,59	1,69	1,81
II	0,44	1,09	1,19	1,05	1,59	1,36	1,50	1,82	-
III	0,59	0,90	0,90	1,33	1,51	1,39	1,76	1,76	1,78
IV	0,85	1,56	1,65	1,42	1,11	4,45	-	3,58	3,19
V	0,44	0,59	1,05	1,56	1,95	2,83	2,48	2,77	-
VI	0,69	0,94	1,53	1,43	1,28	1,36	1,31	1,41	1,47
VII	0,43	0,43	0,46	0,57	0,79	1,68	1,42	0,82	-
VIII	0,67	2,01	1,28	1,43	2,11	2,48	2,61	3,21	4,08
Mittel-wert		1,06	1,13	1,22	1,48	2,14	1,81	2,13	2,47
± SA		±0,51	±0,38	±0,33	±0,43	±1,08	±0,52	±0,95	± 1,11

TABELLE IV

Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion (0,06 µg/h • 100 g) auf die renale Phosphatausscheidung intakter Ratten.

	Phosphatausscheidung (µMol/min • 100 g)								
Ratte Nr.	vor Ang.	min nach Ang.-Infusionsbeginn 15	30	45	60	75	90	105	120
I	0,24	0,17	0,38	0,39	0,90	1,57	2,16	2,81	3,23
II	0,18	1,21	1,37	1,30	1,79	1,82	2,09	2,75	-
III	0,24	1,39	1,46	1,78	1,89	1,61	2,46	3,44	3,62
IV	0,96	3,25	2,38	1,71	1,54	3,34	-	4,48	3,92
V	0,41	0,72	1,84	1,09	0,97	1,39	4,63	5,29	-
VI	0,52	1,49	2,36	2,05	2,13	2,28	1,91	2,22	1,58
VII	0,15	0,13	0,14	0,44	1,74	6,22	7,25	3,77	-
VIII	0,09	0,17	0,12	0,13	0,23	0,39	0,91	1,41	1,55
Mittelwert		1,07	1,26	1,11	1,40	2,33	3,06	3,28	2,78
Standardabweichung		±0,33	±0,93	±0,72	±0,63	±1,78	±2,16	±1,23	±1,13

TABELLE V

Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion (0,06 µg/h • 100 g) auf die Phosphatkonzentration in Plasma (mMol/l) und Tubulusflüssigkeit (mMol/l), sowie auf das TF/P-Phosphat im proximalen Konvolut intakter Ratten (Recollection -Untersuchungen).

Ratte Nr.		vor Ang.	min nach Ang.-Infusionsbeginn 40	80	100	120	140	160
I	P	2,70	2,90	-	-	3,20	3,57	-
	TF	1,60	1,90	-	-	3,97	2,50	-
		1,25	1,55	-	-	3,70	-	-
	TF/P	0,59	0,66	-	-	1,24	0,70	-
		0,46	0,54	-	-	1,16	-	-
II	P	3,27	-	3,70	-	3,65	-	3,46
	TF	1,57	-	1,63	-	1,50	0,68	-
		1,55	-	2,07	-	0,95	-	0,57
	TF/P	0,48	-	0,44	-	0,41	0,20	-
		0,48	-	0,56	-	0,26	-	0,17
III	P	3,27	-	-	4,13	3,65	-	3,60
	TF	1,70	-	-	1,88	2,25	-	1,58
		1,52	-	-	2,03	-	1,58	1,41
	TF/P	0,52	-	-	0,46	0,62	-	0,44
		0,47	-	-	0,49	-	0,43	0,39
IV	P	3,96	-	-	4,27	-	3,34	-
	TF	1,50	-	-	3,20	-	2,75	-
		1,85	-	-	2,73	-	1,45	-
	TF/P	0,38	-	-	0,75	-	0,44	-
		0,47	-	-	0,64	-	0,83	-
TF Mittelwert			1,73	1,85	2,46	2,47	1,79	1,19
± SA			±0,21	±0,31	±0,62	±1,33	±0,84	±0,54
TF/P Mittelwert			0,60	0,50	0,59	0,74	0,52	0,33
± SA			±0,09	±0,09	±0,14	±0,44	±0,24	±0,14

TABELLE VI

Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion (0,06 µg/h • 100 g) auf die glomeruläre Filtrationsrate (ml/min • kg) und das proximale TF/P-Inulin (Recollection-Untersuchungen) intakter Ratten.

Ratte Nr.	vor Ang.		min nach Ang.-Infusionsbeginn 0 - 30		40 - 70		80 - 120	
	TF/P-In.	GFR	TF/P-In.	GFR	TF/P-In.	GFR	TF/P-In.	GFR
I	2,40	4,65	4,70	3,17	2,57	5,53	-	7,06
	2,86		2,73	4,31	3,93			
II	2,67	4,54	3,70	3,92	2,99	3,96	3,80	5,98
	2,93		-		4,90	4,72		5,04
	3,88		-		2,10	4,54		7,36
	2,68		3,44		2,45			
III	2,35	4,96			3,68	4,98	2,98	4,91
	2,60				3,67		2,93	3,76
	2,31						3,69	6,60
Mittelwert	2,74	4,72	3,64	3,80	3,29	4,75	3,35	5,82
Standardabweichung	±0,48	±0,27	±1,00	±0,58	±0,96	±0,55	±0,46	±1,29

TABELLE VII

Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion (6,0 µg/h • 100 g) auf die Phosphatkonzentration im Plasma intakter Ratten.

Anorganisches Phosphat im Plasma (mMol/l)							
Ratte Nr.	vor Ang.	min nach Ang.-Infusionsbeginn 20	40	60	80	100	120
I	2,52	-	3,27	-	4,45	4,23	3,86
II	2,26	-	2,68	-	3,70	3,92	3,10
III	2,63	-	-	5,03	4,10	4,51	3,71
IV	2,41	-	-	2,60	3,28	3,37	3,23
V	2,83	-	3,15	2,94	3,22	4,01	5,21
VI	2,18	4,52	4,29	5,08	4,03	3,75	-
VII	2,45	3,07	3,62	-	-	-	-
VIII	2,87	4,15	4,28	4,49	4,65	-	-
IX	3,39	3,70	4,21	4,57	-	-	-
X	2,25	3,95	4,15	4,45	5,35	6,00	-
XI	2,38	-	3,28	4,28	-	-	-
XII	2,95	-	3,75	-	4,22	4,25	-
XIII	3,00	-	3,31	3,33	4,50	-	6,00
XIV	2,95	3,55	6,10	6,20	6,21	6,30	-
Mittelwert		3,82	3,84	4,30	4,34	4,48	4,18
Standard-abweichung		± 0,52	± 0,88	± 1,08	± 0,87	± 0,98	± 1,17

TABELLE VIII

Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion (6,0 µg/h • 100 g) auf die Diurese normaler Ratten.

Ratte Nr.	Diurese (µl/min • 100 g) vor Ang.	min nach Ang.-Infusionsbeginn 15	30	45	60	75	90	105	120
I	0,90	0,82	2,76	3,21	2,02	3,00	3,56	2,38	4,26
II	0,63	0,47	0,58	2,50	3,90	3,28	3,53	2,26	4,02
III	0,86	1,25	1,20	1,29	2,71	3,52	4,21	4,70	6,16
IV	0,74	1,45	7,87	8,51	8,32	7,11	7,84	-	-
V	0,57	0,54	4,44	1,68	2,50	3,33	3,66	5,02	-
VI	0,70	1,45	4,56	5,16	6,33	6,76	5,98	5,97	6,43
VII	1,51	2,58	4,13	4,50	5,75	6,73	8,47	10,37	9,50
VIII	0,54	0,99	10,20	-	-	9,86	7,42	8,39	9,20
IX	0,41	0,48	0,51	0,71	1,15	1,26	1,58	1,67	1,91
X	0,45	0,43	0,97	1,38	3,61	4,11	7,72	4,20	6,61
XI	0,54	0,92	10,20	-	-	9,87	7,43	8,38	9,19
Mittelwert		1,03	4,31	3,22	4,03	5,35	5,58	5,34	6,37
Standard-abweichung		±0,56	±3,66	±2,49	±2,34	±2,89	±2,34	±2,95	±2,63

TABELLE IX

Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion (6,0 µg/h • 100 g) auf die renale Phosphatausscheidung normaler Ratten.

Phosphatausscheidung (µMol/min • 100 g)									
Ratte Nr.	vor Ang.	min nach Ang.-Infusionsbeginn 15	30	45	60	75	90	105	120
I	0,23	0,21	0,21	0,24	0,28	0,49	1,22	1,57	2,05
II	0,34	0,41	0,26	0,81	1,08	2,23	6,11	3,83	3,83
III	0,09	0,07	0,04	0,04	0,14	0,45	0,60	1,14	1,83
IV	0,08	0,19	0,87	1,61	-	-	-	-	-
V	0,30	0,23	0,38	1,05	1,32	2,11	2,62	3,15	-
VI	0,08	0,09	0,30	1,50	1,46	2,38	2,57	2,96	4,53
VII	0,31	0,58	0,71	0,31	1,34	1,62	2,14	1,51	2,78
VIII	0,30	0,24	0,40	-	-	1,19	1,79	2,28	2,63
IX	0,09	0,27	0,45	0,67	1,11	1,84	2,36	2,58	3,09
X	0,25	0,23	0,29	0,21	0,67	0,92	1,92	1,21	1,87
XI	0,34	0,24	0,40	-	-	1,19	1,79	2,27	2,61
Mittelwert		0,25	0,39	0,72	0,93	1,44	2,31	2,25	2,72
Standard-abweichung		±0,14	±0,23	±0,57	±0,50	±0,71	±1,45	±0,90	±1,05

TABELLE X

Der Einfluß einer Angiotensin-Infusion (6,0 µg/h • 100 g) auf die Phosphatkonzentration an Plasma (mMol/l) und Tubulusflüssigkeit (mMol/l), sowie auf das TF/P-Phosphat im proximalen Konvolut intakter Ratten (Recollection-Untersuchungen).

Ratte Nr.		vor Ang.	min nach Ang.-Infusionsbeginn 20	40	60	80	100	120	140
I	P	2,95	-	3,75	-	-	4,25	-	-
	TF	1,46	-	1,90	-	-	1,65	-	-
		2,30	2,08	-	-	-	1,52	-	-
	TF/P	0,50	-	0,51	-	-	0,39	-	-
		0,78	0,56	-	-	-	0,36	-	-
II	P	2,50	-	4,22	-	-	-	-	3,45
	TF	1,33	1,77	-	-	-	-	-	2,08
		1,40	-	1,26	-	-	-	2,01	-
	TF/P	0,53	0,42	-	-	-	-	-	0,60
		0,56	-	0,30	-	-	-	0,58	-
III	P	3,00	-	-	3,31	4,50	-	6,05	-
	TF	1,24	-	0,83	-	1,32	-	1,18	-
		1,14	-	-	1,66	1,10	-	2,10	-
	TF/P	0,41	-	0,25	-	0,29	-	0,20	-
		0,38	-	-	0,50	0,24	-	0,35	-
IV	P	3,65	3,55	6,10	6,20	6,21	6,30	-	-
	TF	1,67	1,91	1,91	-	1,08	-	-	-
		1,90	-	1,30	1,70	1,60	-	-	-
	TF/P	0,46	0,54	0,31	-	0,17	-	-	-
		0,52	-	0,21	0,27	0,26	-	-	-
V	P	2,07	-	-	3,33	-	-	-	-
	TF	1,06	0,93	-	0,85	-	-	-	-
		0,89	-	0,93	-	1,22	-	-	-
	TF/P	0,51	0,28	-	0,27	-	-	-	-
		0,43	-	0,28	-	0,37	-	-	-
TF Mittelwert			1,67	1,36	1,40	1,26	1,50	1,76	
± SA			±0,52	±0,45	±0,48	±0,21	±0,09	±0,51	
TF/P Mittelwert			0,45	0,31	0,35	0,27	0,38	0,38	
± SA			±0,13	±0,10	±0,13	±0,07	±0,03	±0,19	

Tabelle XI

Aktueller pH-Wert, P_{CO2}, Standardbicarbonat und Basenüberschuß bei einer normalen Ratte vor Präparation und danach bei 0,9 %iger NaCl-Infusion (1,0 ml/h).

	vor Präparation	min nach NACl - Infusionsbeginn 5	50	100	160
Aktueller pH	7,25	7,34	7,32	7,34	7,30
P_{CO2}	47,50	49,50	46,00	48,80	41,00
Standard-bicarbonat	19,00	24,00	22,30	24,20	24,30
Basen-überschuß	- 6,30	- 0,50	- 2,30	- 0,20	- 0,10

Tabelle XII

Aktueller pH-Wert, P_{CO2}, Standardbicarbonat und Basenüberschuß bei 2 normalen Ratten unter dem Einfluß einer Angiotensin-Infusion (0,06 µg/h · 100 g).

	vor Präparation		vor Angiotensin		min nach Angiotensin-Infusionsbeginn 50		100		160	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Aktueller pH	7,32	-	7,30	7,30	7,32	7,30	7,32	7,30	7,36	7,33
P_{CO2}	49,50	-	49,50	50,50	51,80	50,50	47,10	48,00	46,50	45,50
Standard-bicarbonat	23,10	-	21,90	22,10	24,20	21,90	22,60	21,40	24,30	22,30
Basen-überschuß	- 1,50	-	- 2,90	- 2,70	- 0,10	- 3,00	- 1,90	- 3,60	± 0	- 2,30

VII. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden zur Klärung des Einflusses von Angiotensin II auf die tubuläre Phosphatresorption Mikropunktionsuntersuchungen am proximalen Konvolut der Rattenniere durchgeführt. Normalen Ratten wurde Angiotensin II in Form einer Infusion zugeführt.

Die Versuche zeigten, daß Angiotensin II dosisabhängig einen signifikanten Anstieg der anorganischen Phosphat-Konzentration im Plasma bewirkt (vom Ausgangsmittelwert 2,56 ± 0,34 mMol/l auf 3,60 ± 0,49 mMol/l nach 120 Minuten bei einer Dosis von 0,06 µg/h • 100 g und auf 4,48 ± 0,98 mMol/l nach 100 Minuten bei einer Dosis von 6,0 µg/h • 100 g). Konsekutiv führt dieser Anstieg zu einer Vermehrung des tubulären Phosphat-Loads von 12,19 µMol/min • kg auf 20,46 µMol/min • kg bei der niederen Angiotensin-Dosis und zu einer starken Phosphaturie, die das 10-fache des Ausgangswertes beträgt. Die fraktionelle Phosphat-Resorption bleibt jedoch konstant, d.h. Angiotensin hat auf die tubuläre Phosphat-Resorption keinen direkten Einfluß.

Die glomeruläre Filtrationsrate fällt unmittelbar nach Beginn der Angiotensin-Infusion kurzfristig ab, erreicht zwischen 40 - 70 Minuten wieder den Kontrollwert und überschreitet diesen 80 - 120 Minuten nach Infusionsbeginn.

Die Frage, durch welchen Mechanismus der beobachtete signifikante Anstieg der Phosphat-Konzentration im Plasma bewirkt wird, bleibt offen. Eine direkte metabolische Wirkung des Angiotensin wird diskutiert.

Herrn Privatdozenten Dr. med. D. Gekle möchte ich für die Überlassung des Themas und seine wertvollen Anregungen und Ratschläge meinen Dank aussprechen.

Fräulein U. Geisel danke ich für die technische Hilfe bei den Versuchen.

VIII. LITERATUR

AKINKUGBE, O.O., J. BROW and R. CRANSTON: The direct renal action of Angiotensin in the rabbit. Clin. Sci. 30, 259 (1966)

AUKLAND, K.: Effect of Adrenaline, Noradrenaline, Angiotensin and Renal Nerve Stimulation on Intrarenal Distribution of Blood Flow in Dogs. Acta physiol. Scand. 72, 498 (1968)

BARBOUR, B.H., J.R. GILL, J.D. SLATER and F.C. BARTTER: An explanation for the antidiuresis produced by angiotensin II in man. Clin. Research 10, 245 (1962)

BARRACLOUGH, M.A.: Dose-dependent opposite effects of Angiotensin on renal sodium excretion. Lancet 987 (1965)

BARRACLOUGH, M.A., N.F. JONES and D.D. MARSDEN: Effect of Angiotensin on renal function in the rat. Amer. J. Physiol. 212, 1153 (1967)

BOCK, K.D., H. DENGLER, H.-J. KRECKE und G. REICHEL: Untersuchungen über die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf Elektrolythaushalt, Nierenfunktion und Kreislauf beim Menschen. Klin. Wschr. 36, 808 (1958)

BOCK, K.D. und H.-J. KRECKE: Die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf die PAH- und Inulin-Clearance, die renale Hämodynamik und die Diurese beim Menschen. Klin. Wschr. 36, 69 (1958)

BONJOUR, J.-P., D. REGOLI, F. ROCK-RAMEL and G. PETERS: Prerequisites for the natriuretic effect of val-5-angiotensin II amide in the rat. Amer. J. Physiol. 214, 1133 (1968)

BONJOUR, J.-P. and R.L. MALVIN: Renal extraction of PAH, GFR, $U_{Na}V$ in the rat during infusion of angiotensin. Amer. J. Physiol. 216, 554 (1969)

DE BONO, E., G. DE LEE, F.R. MOTTRAM and G.W. PICKERING: The Action of Angiotensin in man. Clin. Sci. 25, 123 (1963)

BORKOWSKI, A.J., S.S. HOWARDS and J.H. LARAGH: Angiotensin and electrolyte excretion in renovascular hypertension. Amer. J. Physiol. 208, 1087 (1965)

BRODEHL, J. und K. GELLISSEN: Die antidiuretische Wirkung des Angiotensin beim Diabetes insipidus. Klin. Wschr. 44, 101 (1966)

BRODEHL, J. und K. GELLISSEN: Der Einfluß des Angiotensin II auf die tubuläre Phosphatrückresorption beim Menschen. Klin. Wschr. 44, 1171 (1966)

BROWN, J.J. and W.S. PEART: The Effect of Angiotensin on Urine Flow and Electrolyte Excretion in Hypertensive Patients. Clin. Sci. 22, 1 (1962)

BRUNNBERG, J., D. GEKLE und J. STRÖDER: Der Einfluß von Parathormon auf die Nierenfunktion Neugeborener und älterer Kinder. Helv. paediat. Acta 26, 411 (1971)

CANNON, P.J., R.P. AMES and J.H. LARAGH: Indirect action of Angiotensin infusion to inhibit renal tubular sodium reabsorption in dogs. Amer. J. Physiol. 211, 1021 (1966)

CARRASQUER, G. and W.A. BRODSKY: Transient secretion of phosphate in the mammalian kidney. Amer. J. Physiol. 199, 1239 (1960)

CARRIERE, S. and J. FRIBORG: Intrarenal blood flow and PAH extraction during Angiotensin infusion. Amer. J.Physiol. 217, 1708 (1969)

COPP, D.H., E.C. CAMERON, B. CHENEY, A.G.F. DAVIDSON and K.G. HENZE: Evidence for calcitonin - a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. Endocrinology 70, 638 (1962)

CORCORAN, A.C. and I.H. PAGE: The effects of angiotensin on renal blood flow and glomerular filtration. Amer. J. Physiol. 130, 335 (1940)

CROXATTO, V.H., L. BARNATTI, L. LANAZON and V. PARRA: Some endocrine factors in the polyurication of renin. Endocrinology 54, 239 (1954)

EARLEY, L.E. and R.M. FRIEDLER: The effects of combined renal vasodilation and pressor agents on renal hemodynamics and the tubular reabsorption of sodium. J. Clin. Invest. 45, 542 (1966)

FISCHER, V., A. HEIDLAND, K. KLÜTSCH und D. GEKLE: Phosphat- und Harnsäuretransport bei terminaler Niereninsuffizienz. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 74, (1968)

FRICK, A., F.C. RECTOR und D.W. SELDIN: Vergleich der transtubulären Konzentrationsquotienten für Kalium, Calcium, Bicarbonat und anorganisches Phosphat im proximalen Tubulus der Rattenniere. Pflügers Arch. 297, 28 (1967)

FRICK, A.: Reabsorption of Inorganic Phosphate in the Rat Kidney. Pflügers Arch. 304, 351 (1968)

GANTT, D.L. and W.J. CARTER: Acute Effects of Angiotensin on Calcium-Phosphorus, Magnesium and Potassium Excretion. Canad. Med. Ass. J. 90, 287 (1964)

GEKLE, D. und K. KOSSMANN: Der Einfluß von Thyreocalcitonin auf die Phosphatreabsorption der Niere. (Mikropunktionsuntersuchungen) Mschr. Kinderheilk. 116, 308 (1968)

GEKLE, D. und G. KURTH: Mikropunktionsuntersuchungen über den Einfluß von Thyreocalcitonin auf die renale Phosphatreabsorption parathyreoidektomierter Ratten. VI. Symp. Ges. Nephrol. Wien 1968 Wiener Med. Akad. 1969

GEKLE, D., J. STRÖDER and D. ROSTOCK: The effect of vitamin D on the inorganic phosphate reabsorption in the proximal convolution of the rat kidney. Klin. Wschr. 47, 1177 (1969)

GEKLE, D.: Thyreocalcitonin. Mschr. Kinderheilk. 117, 473 (1969)

GEKLE, D.: Der Einfluß von Parathormon auf die Nierenfunktion. I. Tierexperimentelle Untersuchungen. Pflügers Arch. 323, 96 (1971)

GEKLE, D., J. STRÖDER and D. ROSTOCK: The Effect of Vitamin D on Renal Inorganic Phosphate Reabsorption of Normal Rats, Parathyreoidectomized Rats, and Rats with Rickets. Pediat. Res. 5, 40 (1971)

MC. GIFF, J., J.R. LYNCH, J.A. LEINICKE, J.C. STRAND and A. ABOOSI: Some Determinants of the Effects of Val-5-Angiotensin II Amide on Glomerular Filtration Rate and Sodium Excretion in Dogs. J. Clin. Invest. 48, 146 (1969)

GILL, J.R., B.H. BARBOUR, J.D.H. SLATER and F.C. BARTTER: Effect of Angiotensin II on urinary dilution in normal man. Amer. J. Physiol. 206, 750 (1964)

GRAFFLIN, A.L.: Renal function in marine teleosts. Biol. Bull. 71, 360 (1936)

DEL GRECO, F.: Effects of valine-5-angiotensin on excretion of water and salt in primary and secondary hypertension. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 107, 943 (1961)

GROSS, F.: Renin und Hypertensin, physiologische oder pathologische Wirkstoffe? Klin. Wschr. 36, 693 (1958)

GROSS, F., G. SCHAECHTELIN, H. BRUNNER and G. PETERS: The Role of the Renin-Angiotensin-System in Blood Pressure Regulation and Kidney Function. Canad. Med. Ass. J. 90, 258 (1964)

GROSS, F.: Renin-Angiotensin-System und Hochdruck. Wiener klin. Wschr. 77, 609 (1965)

HANDLER, J.S.: A study of renal phosphate excretion in the dog. Amer. J. Physiol. 202, 787 (1962)

HAYES, J.T., R.L. MALVIN and J.M. ABELL: Parathyreoid induced phosphate secretion by the distal renal tubule. Amer. J. Orthop. 4, 191 (1962)

HEALY, J.H., C. BARCENA, J.M. O'CONNELL and G.E. SCHREINER: Renal and pressor action of Angiotensin in the normal dog. Amer. J. Physiol. 208, 1093 (1965)

HEIDENREICH, O., Y. KOOK und E. REUS: Die Wirkung des synthetischen Hypertensin auf den Blutzucker. Klin. Wschr. 39, 759 (1961)

HEIDENREICH, O., Y. KOOK, L. BAUMEISTER und E. REUS: Stoffwechselwirkungen von synthetischem Angiotensin II. Arch. int. Pharmacodyn. 148, 309 (1964)

HERNANDEZ, T. and R.A. COULSON:	Renal clearance in alligator. Fed. Proc. 15, 91 (1956)
HORSTER, M., L. NAGEL, J. SCHNERMANN und K. THURAU:	Zur Frage einer direkten Angiotensinwirkung auf die Natrium-Resorption im proximalen Tubulus und in der Henle'schen Schleife der Rattenniere. Pflügers Arch. 292, 118 (1966)
HORSTER, M. and K. THURAU:	Micropuncture Studies on the Filtration Rate of Single Superficial and Juxtamedullary Glomeruli in the Rat Kidney. Pflügers Arch. 301, 162 (1968)
HUGHES-JONES, N.C., G.W. PICKERING, H. SANDERSON, H. SCARBOROUGH and J. VANDENBROUCKE:	The nature of the action of Renin and Hypertensin on renal function in the rabbit. J. Physiol. (Lond.) 109, 288 (1949)
KALEY, G., P.C. DOUSHIK and G.L. SCHLISSLER:	Metabolic effects of angiotensin. Federation Proc. 26, 439 (1967)
LAMEIJER, L.D.F., K. SOGHIKIAN and J. DE GRAEFF:	The Effect of Angiotensin on renal sodium excretion: studies in normal dogs and in dogs with experimental renal artery stenosis. Clin. Sci. 30, 529 (1966)
LANGFORD, H.G. and G.W. PICKERING:	The diuretic action of angiotensin. Clin. Res. 11, 68 (1963)
LANGFORD, H.G.:	Tubular Action of Angiotensin. Canad. Med. Ass. J. 90, 332 (1964)
LANGFORD, H.G. and G.W. PICKERING:	The action of synthetic angiotensin on renal function in the unanaesthetized rabbit. Amer. J. Physiol. 177, 161 (1965)
LEVINSKY, N.G. and D.G. DAVIDSON:	Renal action of parathyreoid extract in the chicken. Amer. J. Physiol. 191, 530 (1957)
LEYSSAC, P.P., U.V. LASSEN and J.H. THAYSEN:	Inhibition of sodium transport in isolated renal tissue by angiotensin. Biochim. Biophys. Acta 48, 602 (1961)

LEYSSAC, P.P.: The In Vivo Effect of Angiotensin on the Proximal Tubular Reabsorption of Salt in Rat Kidneys. Acta physiol. scand. 62, 436 (1964)

LOUIS, W.J. and A.E. DOYLE: The Effects of varying Dosis of Angiotensin on Renal Function and Blood Pressure in Man and Dogs. Clin. Sci. 29, 489 (1965)

LOWRY, O.H., N.R. ROBERTS, K.Y. LEINER, M.L. WU and A.L. FARR: The quantitative histochemistry of brain. I. Chemical Methods. J. Biol. Chem. 20, 71 (1954)

MALNIC, G., R.M. KLOSE and G. GIEBISCH: Micropuncture study of renal potassium excretion in the rat. Amer. J. Physiol. 206, 674 (1964)

MALVIN, R.L., W.S. WILDE and L.P. SULLIVAN: Localisation of Nephron Transport by Stop Flow Analysis. Amer. J. Physiol. 194, 135 (1958)

MALVIN, R.L. and A.J. VANDER: Effects of Angiotensin infusion on renal function in the unanaesthetized rat. Amer. J. Physiol. 213, 1205 (1967)

MASSON, G.M.C., A.C. CORCORAN and I.H. PAGE: Some effects of treatment of rats with renin. Amer. J. Physiol. 162, 379 (1950)

NAKANO, J. and T. KUSAKARI: Effects of synthetic angiotensin on plasma free fatty acid and blood glucose-levels. Nature (Lond.) 209, 922 (1966)

PEART, W.S.: The isolation of a hypertensin. Biochem. J. 62, 520 (1956)

PETERS, G.: Renal Tubular Effect of Val_5-Angiotensin II Amide in Rats. Proc. Soc. exp. Biol. 112, 771 (1963)

PICKERING, G.W. and M. PRINZMETAL: The effect of Renin on urine formation. J. Physiol. (Lond.) 98, 314 (1940)

PITTS, R.F. and R.S. ALEXANDER: The renal reabsorptive mechanism for inorganic phosphate in normal and acidotic dogs. Amer. J. Physiol. 142, 648 (1944)

PITTS, R.F., R.S. GURD, R.H. KESSLER and K. HIERHOLZER: Localisation of acidification of urine, potassium and ammonia secretion and phosphate reabsorption in the nephron of the dog. Amer. J. Physiol. 194, 125 (1958)

PITTS, R.F.: Physiology of the kidney and body fluids. Year Book Medical Publishers Incorporated 1964

PORUSH, J.G. and S.M. ROSEN: The effects of angiotensin II in normal dogs and in dogs with thoracic inferior vena cava constriction. Clin. Res. 13, 312 (1965)

PORUSH, J.G., G.J. KALOYANIDES, R.J. CACCIAGUIDA and S.M. ROSEN: The effects of angiotensin II on renal water and electrolyte excretion in normal and caval dogs. J. Clin. Invest. 46, 2109 (1967)

SCHMID, H.E.: Electrolyte an renal hemodynamic changes in normal and adrenalectomized dogs infused intravenously with angiotensin. Federation Proc. 23, 306 (1964)

SCHRÖDER, R., C. MEYER-BURGDORFF, D. Rott und O. BRAHMS: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von ADH, Hypertensin und Renin auf die renale Wasser- und Elektrolytausscheidung der Ratte. Arch. exp. Path. et. Pharmak. 240, 285 (1961)

SCHRÖDER, R.: Untersuchungen über die Beziehung zwischen Angiotensininfusion und Aldosteronsekretion. Klin. Wschr. 40, 752 (1962)

SELLERS, A.L., S. SMITH, H.C. GOODMAN and J. MARMORSTON: Effects of renin on excretion of sodium, chloride and water in the rat. Amer. J. Physiol. 166, 619 (1951)

SMITH, W.W.: The excretion of phosphate in the dogfish. (Squalus acanthus) J. cell. comp. Physiol. 14, 95 (1939)

STEINHAUSEN, M.: Eine Methode zur Differenzierung proximaler und distaler Tubuli der Nierenrinde von Ratten in vivo und ihre Anwendung zur Bestimmung tubulärer Strömungsgeschwindigkeiten. Pflügers Arch. 277, 23 (1963)

STEINHAUSEN, M., A. LORETH und S. OLSEN: Messungen des tubulären Harnstromes, seine Beziehungen zum Blutdruck und zur Inulin-Clearance. Pflügers Arch. 286, 118 (1965)

STRICKLER, J.C., D.D. THOMPSON, R.R. KLOSE and G. GIEBISCH: Micropuncture study of inorganic phosphate excretion in the rat. J. clin. Invest. 43, 1596 (1964)

THOMPSON, D.D. and H.H. HIATT: Renal reabsorption of phosphate in normal subjects and in patients with parathyroid disease. J. clin. Invest. 36, 550 (1957)

TRINER, L., M.C. HEULLY und G.G. NAHAS: Metabolic effects of angiotensin. Amer. J. Physiol. 213, 1545 (1967)

ULLRICH, K.J. und A. HAMPEL: Eine einfache Mikrocuvette für Monochromator Zeiss und Beckman Modell DU. Pflügers Arch. 268, 537 (1958)

ULLRICH, K.J., B. SCHMIDT-NIELSEN, R.O'DELL, G. PEHLING, C.W. GOTTSCHALK, W.E. LASSITER and M. MYLLE: Micropuncture study of composition of proximal and distal tubular fluid in rat kidney. Amer. J. Physiol. 204, 527 (1963)

VANDER, A.J.: Inhibition of distal tubular sodium reabsorption by angiotensin II. Amer. J. Physiol. 205, 133 (1963)

VILLARREAL, H., J.N. DE PASCUAL, H. ARCILA, C.L. VIÑAS and P. SIERRA: The action of angiotensin on renal transport of sodium in the dog. Nephron. 1, 338 (1964)

WALKER, A.M. and C.L. HUDSON: The role of tubule in the excretion of inorganic phosphate by the amphibian kidney. Amer. J. Physiol. 118, 167 (1937)

WALKER, A.M., P.A. BOTT, J. OLIVER and M.C. MC. DOWELL: The collection and analysis of fluid from single nephrons of the mammalian kidney. Amer. J. Physiol. 134, 580 (1941)

WIRZ, H.: Der osmotische Druck in den corticalen Tubuli der Rattenniere. Helv. physiol. pharmacol. Acta 14, 353 (1956)

LEBENSLAUF

Am 17. Juni 1946 wurde ich, Brigitte von Carlowitz, als zweites von fünf Kindern des Herrn Alfred von Carlowitz, Bankkaufmann, und der Frau Inge, geborene Freyer, in Konstanz in Baden-Württemberg geboren.
Von 1953 bis 1957 besuchte ich hier die Volksschule Zoffingen, anschließend bis 1962 den Mittelschulzweig Zoffingen. 1962 wechselte ich auf das mathematische Gymnasium in Konstanz über, wo ich 1966 das Abitur ablegte.
Im Sommersemester 1966 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Würzburg, das ich dann dort am 13. Dezember 1971 mit dem medizinischen Staatsexamen abschloß.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die Dissertation selbständig angefertigt, dabei keine anderen Hilfsmittel als die im Quellen- und Literaturverzeichnis und in den Anmerkungen genannten benutzt, alle aus Quellen- und Literaturverzeichnis ganz oder annähernd entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht und einzeln auch die Fundstellen nachgewiesen habe.
Ich habe die Dissertation noch keiner anderen Fakultät vorgelegt mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erwerben.

Würzburg, den 20.März 1972

Brigitte von Carlowitz

Schnelldruck-Böhler, 87 Würzburg, Seilerstr. 10